

VISIT...

LANZAROTE
Caliente.COM

Федеральное государственное бюджетное образовательное
учреждение высшего профессионального образования
«Российский государственный
педагогический университет им. А.И. Герцена»

В.М. Берестовицкая, О.С. Васильева, Е.С. Остроглазов

2-ПИРРОЛИДОН И ЕГО ПРОИЗВОДНЫЕ

Монография

 **Астерион**
Санкт-Петербург
2013

УДК 547.74
ББК 24.236
Б48

Рецензенты:

доктор химических наук, проф. Э.С. Липина (РГПУ им. А.И. Герцена),
доктор химических наук, проф. М.Л. Петров [СПбГТИ(ТУ)]

Берестовицкая В.М., Васильева О.С., Остроглядов Е.С.

Б48 2-Пирролидон и его производные. Монография / В.М. Берестовицкая, О.С. Васильева, Е.С. Остроглядов. – СПб. : Изд-во «Астерион», 2013. – 192 с.

ISBN 978-5-00045-072-7

Монография посвящена анализу методов синтеза, реакционной способности и биологической активности 2-пирролидона и его производных. В первых двух главах систематизирован материал, включающий описание способов получения и химических превращений 2-пирролидона и его производных; приведены данные об их биологической активности. Третья глава посвящена способам получения и фармакологическим свойствам пирацетама и его аналогов; представлены сведения о строении наиболее изученных замещённых 2-пирролидона, используемых в качестве медицинских препаратов. Четвёртая глава состоит из таблиц, включающих краткие сведения о биологической активности большого ассортимента замещённых 2-пирролидона, пирацетама и поливинилпирролидона.

Книга предназначена для преподавателей, научных сотрудников, аспирантов, студентов магистратуры и бакалавриата, работающих в области химии гетероциклических соединений и биологически активных веществ.

УДК 547.74
ББК 24.236

ISBN 978-5-00045-072-7

© Берестовицкая В.М.,
Васильева О.С.,
Остроглядов Е.С., 2013

*Светлой памяти учителя
профессора В.В. Перекалина
посвящается*

Перечень принятых сокращений

БИНАП	2,2'-бис(дифенилфосфино)-1,1'-бинафтил
БОК	<i>трет</i> -бутоксикарбонил
ГАМК	γ -аминомасляная кислота
ГЖХ	газожидкостная хроматография
Глу	глутаминовая кислота
ГМДС	гексаметилдисилазан, гексаметилдисилиламид, гексаметилдисилилазид
ГМФТА	гексаметилфосфортриамид
ДАГ	1,2-диаминоциклогексан
ДДХ	дихлордициано <i>n</i> -бензохинон
ДМА	<i>N,N</i> -диметиланилин
ДМС	диметилсульфат
ДМСО	диметилсульфоксид
ДМДА	<i>N,N'</i> -диметилэтилендиамин
ДМТП	1,3-диметилтетрагидро-2-пиримидинон
ДМФА	диметилформамид
ДХПО	2,6-дихлорпиридин- <i>N</i> -оксид
ДЦГК	дициклогексилкарбодиимид
ИК	инфракрасный
ЛД ₅₀	полулетальная доза
ЛДА	литийдиизопропиламид
ЛИЦА	литий <i>N</i> -изопропил- <i>N</i> -циклогексиламин
ММК	метилмагнийкарбонат
НГФИ	<i>N</i> -гидроксифталиимид
РСА	рентгеноструктурный анализ
СПИД	синдром приобретённого иммунодефицита
ТГФ	тетрагидрофуран
ТСХ	тонкослойная хроматография
ТБАФ	<i>тетра</i> -бутиламмонийфторид
ТБДМС	<i>трет</i> -бутилдиметилсульфоксидйодид
ТБСФ	<i>N-трет</i> -бутилфенилсульфинимидоилхлорид
ТГП	тетрагидропиран
ТДАДФ	<i>P-трис</i> -(диметиламино)- <i>C</i> -диметилфосфоний
ТЛА	тетрадентатный литий амин
ТЭБА	триэтилбензиламмонийхлорид
ТЭОФБ	триэтилоксонийфторборат
ХПБК	хлорпербензойная кислота
ЦНС	центральная нервная система
ЦПО	циклопентоксазолин
ЭПФ	эфир полифосфорной кислоты
ЯМР	ядерный магнитный резонанс

Ac	ацетил
Alk	алкил
Ar	арил
Bn	бензил
Bu	бутил
CETP	cholesterylester transfer protein
DPP	4,7-дифенил-1,10-фенантролин
Et	этил
GABA	γ -aminobutyric acid
Hal	галоген
Het	гетарил
HETCOR	heteronuclear correlation
HMM	N-метилморфолин
HMDS	hexamethyldisilazane
HMPA	гексаметилфосфорамида
LDA	литийдиизопропиламид
Me	метил
Mes	мезитил
Ms	метилсульфонил
NiRe	никель Ренея
Ph	фенил
Pht	фталил
R	радикал
TASF	<i>трис</i> -(диметиламино)сульфанилдифторотриметилсилил
TPP	тетрафенилпорфирин
VNS	викариозное нуклеофильное замещение

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	8
ГЛАВА 1. Методы синтеза 2-пирролидона и его замещенных	10
1.1. Бутиролактоны как исходные реагенты в синтезе 2-пирролидонов.....	10
1.2. Использование сукцинимидов для получения 2-пирролидонов	16
1.3. Циклизация γ -аминокарбоновых кислот и их производных	19
1.4. Получение 2-пирролидонов из замещенных предшественников γ -аминокарбоновых кислот	25
1.4.1. Из эфиров β -кетокрбоновых кислот	25
1.4.2. Из эфиров β -цианкарбоновых кислот.....	30
1.4.3. Из эфиров γ -нитрокарбоновых кислот	33
1.4.4. Из азидов карбоновых кислот	38
1.4.5. Из γ -галогенкарбоновых кислот.....	40
1.4.6. Из эфиров непредельных карбоновых кислот.....	40
1.5. Другие методы получения 2-пирролидонов	44
ГЛАВА 2. Химические превращения 2-пирролидона и его производных	52
2.1. Реакции с галогеналканами и другими соединениями, содержащими галоген при насыщенном углеродном атоме	52
2.2. Реакции с галогеналкенами и галогеналкинами.....	59
2.3. Реакции с галогенаренами и их гетероароматическими аналогами.....	61
2.4. Реакции с ароматическими и гетероароматическими системами, не содержащими галоген	68
2.5. Реакции с этиленовыми и ацетиленовыми соединениями	71
2.6. Реакции с карбонильными соединениями	77
2.6.1. Взаимодействие с альдегидами и кетонами	77
2.6.2. Взаимодействие с кислотами и их ангидридами	85
2.6.3. Реакции самоконденсации	91
2.7. Алкоксилирование в условиях электрохимических реакций	93
2.8. Реакции с аминами, селен- и фосфорорганическими соединениями	94
2.9. Окисление 2-пирролидонов	97

2.10. Реакции с триэтилоксонийфторборатом	99
2.11. Химические свойства 3-алкоксикарбонил-2-пирролидонов.....	99
2.11.1. Кислотный и щелочной гидролиз	100
2.11.2. Взаимодействие с 2-арил(гетарил)-1,1- диметоксикарбонилэтенами	102
2.11.3. Взаимодействие с 2-арил(гетарил)-1-нитроэтенами	104
ГЛАВА 3. Пирацетам и его аналоги: способы получения и биологическая активность	107
3.1. Методы получения и биологическая активность пирацетама.....	107
3.2. Структурные аналоги пирацетама: способы получения и биологическая активность	111
3.2.1. Аналоги пирацетама, содержащие заместители в пирролидоновом цикле	112
3.2.2. Аналоги пирацетама, содержащие заместители в ацетамидном фрагменте	122
3.3. Строение пирацетама и его аналогов.....	126
3.4. Другие производные пирацетама.....	129
ГЛАВА 4. Представители биологически активных производных 2-пирролидона и аналогов пирацетама	136
Таблица 4.1. Биологическая активность производных 2-пирролидона.....	137
Таблица 4.2. Аналоги пирацетама и их фармакологические свойства	146
Таблица 4.3. Биологическая активность поливинилпирролидона и сополимеров винилпирролидона с различными мономерами.....	150
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	151

ВВЕДЕНИЕ

Поиск новых малотоксичных высокоэффективных лекарственных средств является актуальной проблемой современной науки. Одним из наиболее продуктивных путей создания медицинских препаратов остается принцип модификации структуры молекул природных и синтетических фармакологически активных соединений.

В течение длительного периода времени химики и фармакологи проявляют повышенный интерес к поиску биологически активных соединений в ряду производных γ -аминомасляной кислоты (ГАМК), глутаминовой кислоты (Глу) и генетически связанного с ними α -пирролидона, функциональная роль которых в деятельности центральной нервной системы (ЦНС) и мозговом кровообращении хорошо изучены. Молекулы этих веществ рассматриваются как ключевые структуры, на основе модификации которых успешно ведется целенаправленный поиск лекарственных средств с различной фармакологической активностью.

Изучению методов синтеза и реакционной способности 2-пирролидона посвящено большое число оригинальных публикаций, причём значительная часть статей включает разработку на основе 2-пирролидона способов получения фрагментов известных природных веществ и синтетических лекарственных препаратов^{*}. Повышенное внимание к химии этого гетероцикла, безусловно, связано с обнаружением в ряду его замещённых физиологически активных веществ.

Среди производных 2-пирролидона в медицинской практике успешно применяются представители поливинилпирролидонов в качестве плазмозамениителя крови и препаратов для выведения токсических веществ из организма и пролонгирования действия лекарств за счет образования комплексов с био-

^{*} Авторы выражают искреннюю благодарность С.М. Александровой, О.В. Артемовой и А.А. Никонорову за активное участие в сборе оригинальной литературы по синтезу и свойствам 2-пирролидона и его производных.

логически активными веществами. Хорошо изучены и фармакологические свойства N-карбамоилметил-2-пирролидона – ноотропного препарата пирацетама и его аналогов - оксирацетама, леветирацетама, нефирацетама, прамирацетама. Всесторонние исследования фенильного аналога пирацетама – карфедона (фенотропила) – показали, что он проявляет ярко выраженную антигипертензивную активность и ноотропные свойства.

Наряду с группой наиболее изученных веществ – карфедон, оксирацетам, леветирацетам, нефирацетам, прамирацетам, которые рекомендованы или уже применяются в медицинской практике, в настоящее время синтезирован большой ряд новых замещенных по гетероциклу или по амидной группе соединений, обладающих различными фармакологически полезными свойствами.

Необходимо отметить, что в литературе имеется несколько обзорных статей, касающихся химии пирацетама и его производных, однако обобщение и систематизация материала по способам получения, химическим превращениям и биологической активности 2-пирролидона, являющегося родоначальником структуры названных и многих других практически значимых веществ, отсутствует.

Всё сказанное стимулировало написание монографии, которая посвящена анализу литературных данных и собственных исследований авторов по химии 2-пирролидона и его производных.

ГЛАВА 1

Методы синтеза 2-пирролидона и его замещённых

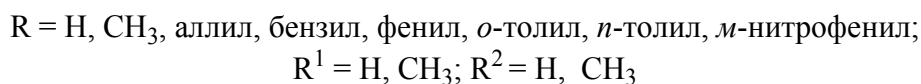
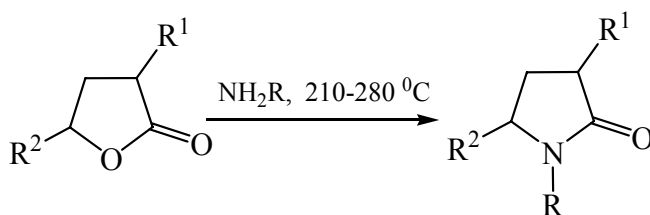
Анализ литературных данных показал, что для формирования пирролидонового цикла используются различные способы синтеза, из которых каждый имеет свои преимущества и недостатки. Несмотря на то, что получению производных 2-пирролидона посвящено значительное число оригинальных публикаций, специальных обзоров по этой тематике нами не обнаружено. Стоит упомянуть лишь обзор, посвящённый исключительно синтезу оптически активных γ -лактамов и соответствующих γ -аминомасляных кислот [1].

Описанные в литературных источниках методы получения 2-пирролидона и его замещённых систематизированы нами по типу исходных реагентов, применяемых для формирования пирролидонового кольца.

1.1. Бутиролактоны как исходные реагенты в синтезе 2-пирролидонов

В литературе достаточно широко представлены работы по синтезу производных 2-пирролидона из промышленного продукта – бутиролактона. Так, известно, что В. Emmert и Е. Meyer [2] еще в 1921 году, изучая взаимодействие 5-метилбутиролактона с ариламинами при нагревании реакционной массы до 210 °С, впервые получили 1-арил-5-метил-2-пирролидоны с довольно высокими выходами (67–80 %).

Позднее Е. Späth и J. Linter [3] на основе этой же реакции разработали общий способ получения арил(алкил)производных 2-пирролидона. Метод заключается в нагревании смеси бутиролактона и амина в запаянных трубках при температуре 220–230 °С в течение 4 часов.



Реакции протекают в газовой фазе и приводят к образованию соответствующих пирролидонов с высокими выходами (64 – 90 %).

В литературных источниках имеется много примеров использования этого метода для синтеза N- и C-алкил-, арил- моно- и дизамещенных 2-пирролидона [4–8]. Например, в работе [4] описано получение 1,3-диметил-2-пирролидона из 3-метилбутиролактона и метиламина практически с количественным выходом (94 %).

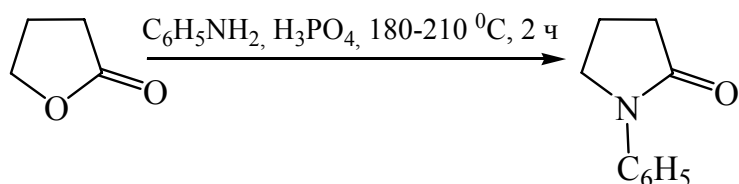
Хороший результат был достигнут при нагревании бутиролактона и бутиламина до 280 °С в течение 4 часов; причем выход N-бутил-2-пирролидона составил 95 % [5].

Известно также, что кипячение 5-метилпроизводных бутиролактона в избытке алкил- или бензиламинов в течение 4 часов привело к образованию соответствующих N-замещенных 5-метил-2-пирролидонов с выходами 35 – 85 % [6].

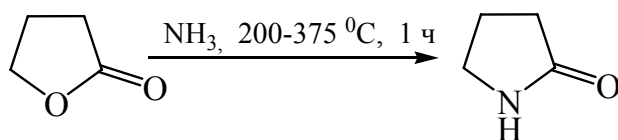


Таким же способом из бутиролактона и метил- или этиламина [7, 8] были получены N-метил- и N-этил-2-пирролидоны с выходами 92% и 75%, соответственно.

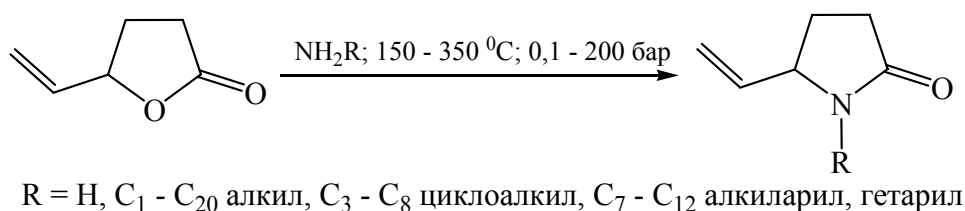
Отметим, что в 2004 году Z. Zhang и др. [9] усовершенствовали описанную методику [3] и использовали её для получения 1-фенил-2-пирролидона. Кипячение смеси бутиролактона, анилина и фосфорной кислоты (в соотношении 1.0 : 1.5 : 0.1 соответственно), при температуре 180 – 210 °С в течение 2 часов позволило выделить 1-фенил-2-пирролидон с очень высоким выходом (96%).



В патентной литературе [10] описан эффективный способ получения 2-пирролидона, заключающийся в некаталитической жидкофазной конверсии бутиролактона с аммиаком при температуре 200 – 375 °С и давлении, достаточном для поддержания жидкой фазы. Этот метод позволяет получать целевой 2-пирролидон с практически количественным выходом (97%) и сократить время реакции до 1 часа.



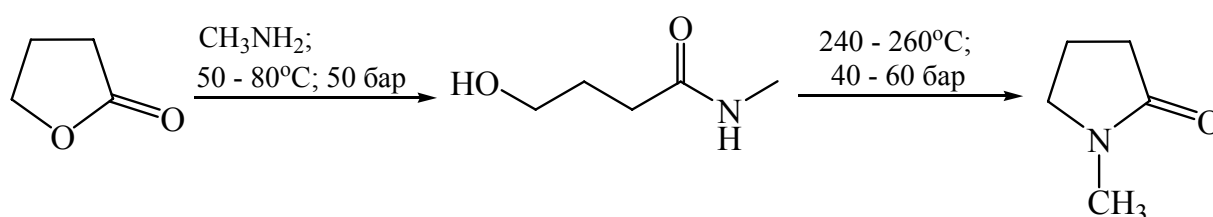
R. Fischer и др. [11] запатентовали способ получения 5-винил-2-пирролидонов, имеющих важное практическое значение. Авторы сообщают, что при взаимодействии 5-винилбутиролактона с алкил-, циклоалкил-, алкилариламинами, а также с гетариламинами при температуре 150 – 350 °С и давлении 0.1 – 200 бар целевые N-замещенные 5-винил-2-пирролидоны выделяются с высокими выходами (88 – 95%).



Последующее изучение реакций бутиролактона с аминами в паровой фазе [12 – 14] показало, что использование разнообразных водоотнимающих средств (оксидов алюминия и тория, фосфатов, боратов, силикатов и цеолитов) позволяет проводить описанные выше процессы при атмосферном давлении: пары соответствующих лактона и амина пропускают над катализато-

ром при 250 – 300 °С, пирролидоны при этом выделяются с хорошими выходами.

Удобный двустадийный промышленный способ получения N-метилпирролидона разработали В.А. Головачёв с соавт. [15]. Он основан на жидкофазной термической конденсации γ -бутиролактона с метиламином. На первом этапе проводят аммонолиз бутиролактона метиламином при температуре 50 – 80 °С и давлении 50 бар с выделением промежуточного линейного продукта – N-метиламида γ -гидроксимасляной кислоты.



На второй стадии – амид гидроксимасляной кислоты подвергается внутримолекулярной циклизации в присутствии цеолитсодержащего катализатора (Цеокар-3) при температуре 240 – 260 °С, давлении 40 – 60 бар и времени контакта с катализатором 3 – 5 часов. При этом выход целевого 2-пирролидона составляет 85 – 90%. Авторы отмечают, что цеолит не снижает своей активности в течение 200 часов работы.

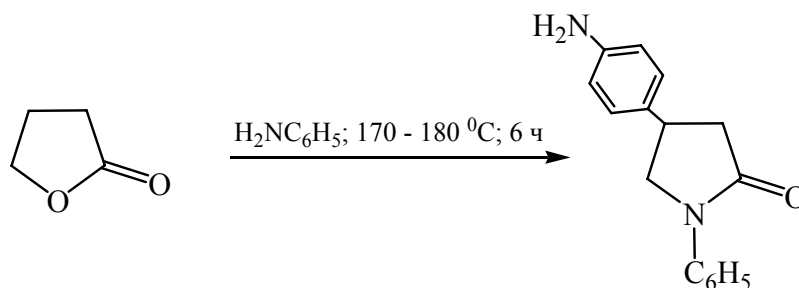
В.А. Головачёв и соавт. [15] предлагают механизм протекания этой реакции на цеолитах. По их мнению процесс может быть представлен как взаимодействие метиламина и γ -бутиролактона, адсорбированных соответственно на катионе металла и мостиковом кислороде решетки, при этом первоначально образующийся N-метиламид γ -гидроксимасляной кислоты претерпевает внутримолекулярную циклизацию с образованием N-метилпирролидона. Авторы считают, что процесс циклизации промежуточного амида масляной кислоты является лимитирующей стадией в этом синтезе.

Следует отметить, что N-метил-2-пирролидон – это один из лучших апротонных растворителей. Он широко используется в качестве высокоэффективного экстрагента в процессах селективной очистки минеральных масел,

выделения ароматических, ацетиленовых и диеновых углеводородов из продуктов риформинга, дегидрирования и пиролиза [15].

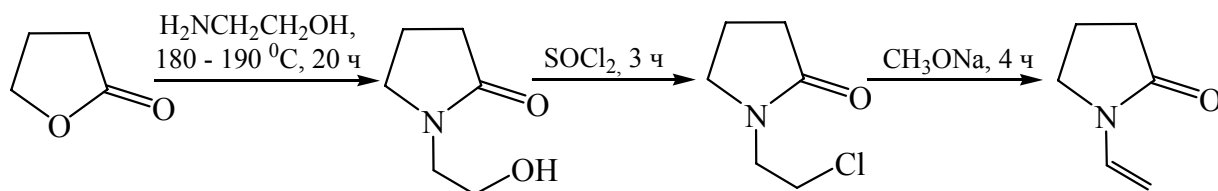
Использование в синтезе N-метил-2-пирролидона цеолитов с катионами Zn^{2+} , Ca^{2+} , Zr^{4+} , Cu^{2+} в качестве катализаторов, позволяет осуществлять реакцию метиламина с γ -бутиролактоном при атмосферном давлении, сократить время её проведения до 15 минут и увеличить выход целевого продукта до 98 – 99% [15].

В патентной литературе [16] описан еще один пример условий взаимодействия γ -бутиролактона с высококипящими аминами. Так, нагревание (170 – 190 °C) γ -бутиролактона в избытке анилина как растворителя в течение 6 часов привело к 4-(4'-аминофенил)-1-фенил-2-пирролидону с выходом 65%.

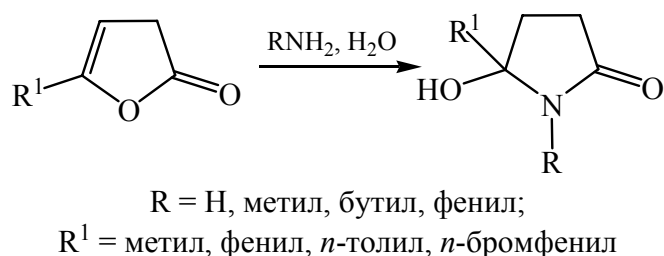


В описании патента сообщается, что полученный продукт обладает умеренной противовоспалительной активностью в опытах на белых мышах и крысах [16].

Разрабатывая способ получения N-винил-2-пирролидона, имеющего важное практическое значение, В. Puetzer и соавторы [17] использовали для формирования пирролидонового цикла метод, основанный на реакции γ -бутиролактона с аминами. Они нагревали бутиролактон в избытке 2-этанолamina в течение 20 часов, что привело к образованию N-(β -гидроксиэтил)-2-пирролидона с выходом 88%. Взаимодействие последнего с хлористым тионом при комнатной температуре в течение 3 часов и дальнейшее дегидрогалогенирование образующегося N-(β -хлорэтил)-2-пирролидона метилатом натрия в бензоле позволило авторам [17] получить целевой N-винил-2-пирролидон с выходом 48%.

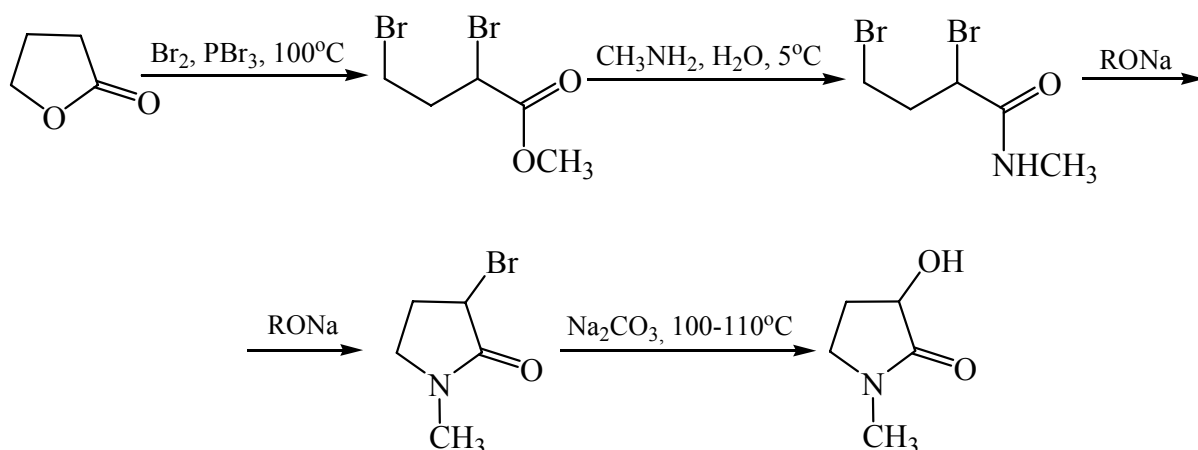


В литературных источниках приводятся сведения о синтезе серии гидроксипроизводных 2-пирролидона. Так, авторы работ [18, 19] осуществили реакции алкил- и арилпроизводных ненасыщенного лактона с водными растворами аминов при температуре 30 °С, при этом образующиеся замещённые 5-гидрокси-2-пирролидона выделяются в ряде случаев с высокими выходами. Например, Е. Walton [18] при нагревании до 30 °С исходных С⁵-замещенных ненасыщенных лактонов с алкил- и ариламинами получил соответствующие N-алкил(арил)гидроксипроизводные 2-пирролидона с выходами до 75 %.



Другие авторы [19] в результате реакции ненасыщенного лактона с водным раствором метиламина при температуре 30°С в течение 15 минут выделили 5-гидрокси-1,5-диметил-2-пирролидон с выходом 90%.

Ещё один пример синтеза гидроксипроизводных 2-пирролидона описан в патенте [20]. Метод заключается в каталитическом бромировании γ -бутиролактона при температуре 100 °С в присутствии бромид фосфора (III), дальнейшем аминировании при температуре 5°С образовавшегося дибромбутаноата и внутримолекулярной циклизации амида в присутствии алкоголятов щелочных металлов.



Последующее нагревание до температуры $100-110^\circ\text{C}$ 3-бром-1-метил-2-пирролидона с водным раствором карбонатов щелочных или щёлочноземельных металлов в течение 4 часов приводит к образованию 3-гидрокси-1-метил-2-пирролидона с выходом 58.5%. Синтезированный пирролидон является эффективным переносчиком лекарств через кожу при местном применении.

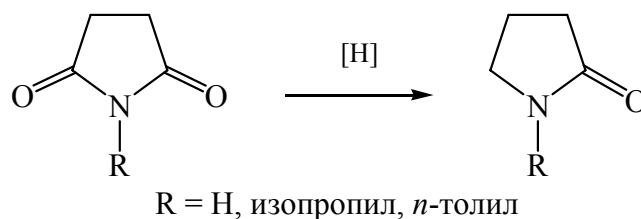
Отметим, что бутиролактон – это удобный исходный реагент для описанных выше методов получения 2-пирролидона, он широко используется в синтезе многих практически значимых веществ и является многотоннажным продуктом химической промышленности. В частности, его получают путём каталитического восстановления 1,4-бутиндиола в жидкой или паровой фазе и последующей дегидроциклизацией образующегося 1,4-бутандиола над медным катализатором. Бутиролактон может быть также получен восстановлением малеинового ангидрида или окислением тетрагидрофурана [21].

Таким образом, доступность исходных реагентов, простота аппаратного оформления синтезов и высокие выходы целевых замещённых 2-пирролидона позволяют использовать способ их получения, основанный на реакции γ -бутиролактона с аминами, в промышленных масштабах.

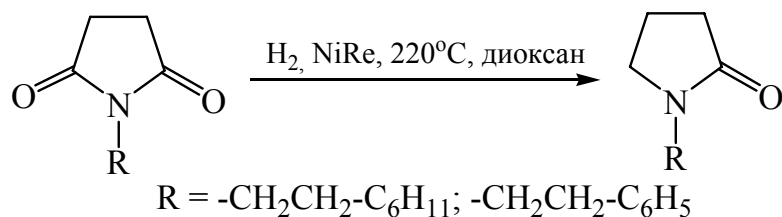
1.2. Использование сукцинимидов для получения 2-пирролидонов

Доступным методом получения 2-пирролидонов является восстановление сукцинимидов и его N-алкил- и арилпроизводных. Так, J. Tafel еще в

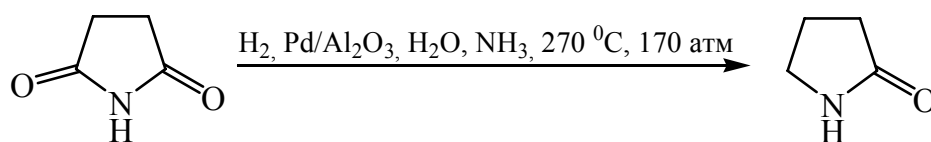
1900 г. электролитическим восстановлением сукцинимидов получил 2-пирролидон и его N-замещённые с выходами 60 – 70% [22, 23].



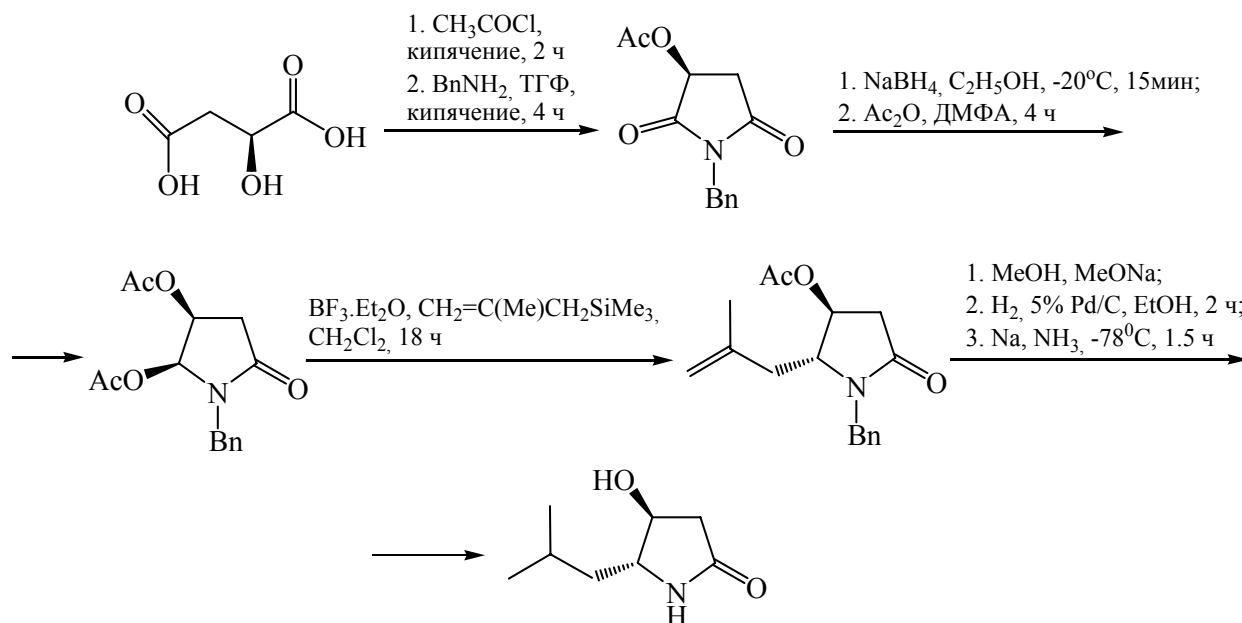
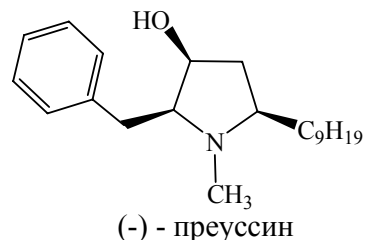
Восстановление N-алкилзамещённых сукцинимидов в присутствии скелетного никелевого катализатора в среде диоксана при температуре 200 °C позволило J. Paden и H. Adkins [24] получить 1-β-циклогексилэтил- и 1-этилфенил-2-пирролидоны с выходами 79% и 46% соответственно. Сравнительно невысокий выход последнего авторы объясняют трудностью отделения образовавшегося пирролидона от исходного имида.



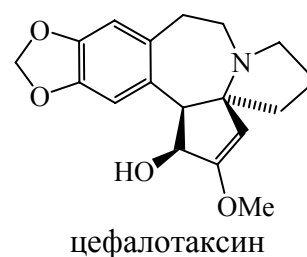
В настоящее время опубликовано большое количество патентов и статей, посвящённых способам получения 2-пирролидона и его замещённых на основе каталитического восстановления сукцинимидов. Процессы протекают при температуре 200 – 250 °C и давлении 50 – 130 бар, с использованием в качестве катализаторов ряда металлов: Pd, Re, Rh, Pt, Ru, Ni, Co, Zr. Выходы целевых α-пирролидонов составляют 67% – 87% [25 – 30]. Так, например, авторы патента [26] предложили следующий способ получения 2-пирролидона: смесь сукцинимидов и 5 %-го палладиевого катализатора, нанесённого на оксид алюминия в воде, загружают в автоклав из нержавеющей стали в атмосфере азота, затем при охлаждении добавляют аммиак и подают водород под давлением 170 атм. Процесс протекает при температуре 270 °C в течение 3 часов. Целевой 2-пирролидон выделяется с выходом 77%.



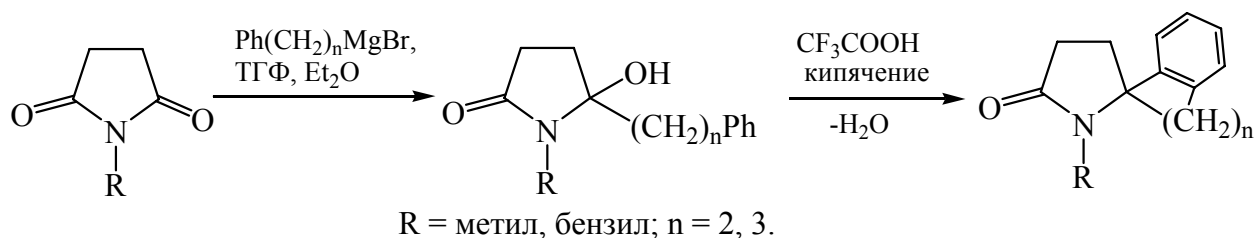
В связи с изучением асимметрического синтеза пирролидиновых алкалоидов и родственных соединений Р. Huang и др. [31, 32] разработали стереоселективный способ получения (4S, 5R)-5-алкил-4-гидрокси-2-пирролидонов. Метод заключается в α -амидоалкилировании гидроксиянтарной кислоты и последующем восстановлении натрийборгидридом в среде этилового спирта при температуре $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ образующихся замещённых сукцинимидов до соответствующих пирролидонов. Целевые продукты выделены с хорошими выходами (до 90%). Ряд последующих превращений полученного пирролидона приводят к синтезу (4S, 5R)-5-алкил-4-гидрокси-2-пирролидона, являющегося хиральным предшественником (-)-преуссина.



Синтезу ключевых фрагментов ряда таких важных природных соединений, как цефалотаксин, эризотрин и ликоподин посвящена работа Р. Bailey и др. [33]. При



взаимодействии N-алкил-сукцинимидов с магниорганическими соединениями в условиях реакции Гриньяра они получали гидроксилактамы, кипячение которых в трифторуксусной кислоте и тетрагидрофуране привело к, так называемым, 5,5-спиролактамам с выходами до 69%.

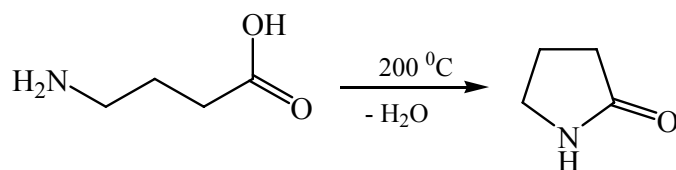


Несмотря на то, что для приведённых в настоящем разделе способов синтеза замещённых 2-пирролидона необходимо использование каталитического гидрирования, эти методы остаются привлекательными, так как они позволяют получать оригинальные целевые продукты с высокими выходами.

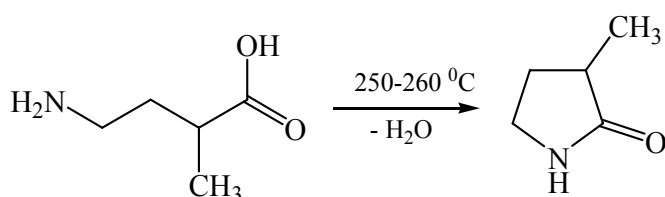
1.3. Циклизация γ -аминокарбоновых кислот и их производных

Как известно, γ -аминокарбоновые кислоты при нагревании выше их температуры плавления легко отщепляют воду и циклизуются в соответствующие внутренние амиды – 2-пирролидоны.

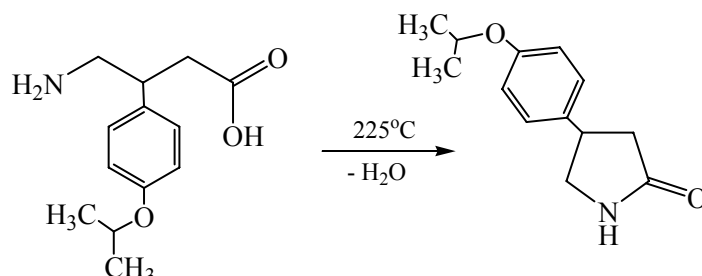
Так в 1886 г. J. Tafel впервые получил 2-пирролидон путём нагревания γ -аминомасляной кислоты выше ее температуры плавления [34].



Позднее другие авторы [35, 36] подобным превращением производных ГАМК выделили некоторые алкилпроизводные 2-пирролидона.

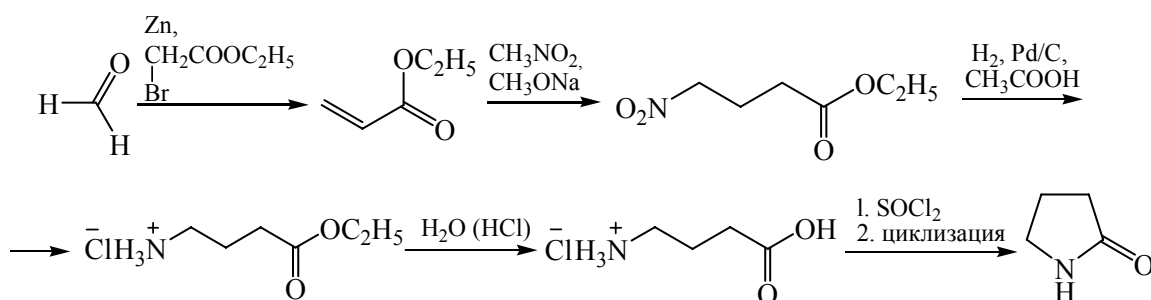


В патенте СССР [37] описан синтез и противосудорожная активность 4-(*n*-изопропоксифенил)-2-пирролидона. Целевой 4-замещённый 2-пирролидон авторы патента получили нагреванием до 225 °С соответствующей ему γ -амино- β -(*n*-изопропоксифенил)масляной кислоты.



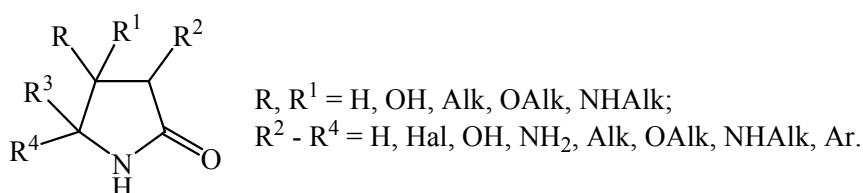
В патенте [38] представлен многостадийный синтез различных замещённых 2-пирролидона, использующихся для лечения гипогликемии, гипоксии, эпилепсии, нейродегенеративных заболеваний (деменции, СПИДа, болезни Альцгеймера, алиотрофного латерального склероза, болезни Паркинсона). Основным методом получения этих биологически активных 3,4,5-замещенных 2-пирролидона является циклизация соответствующих γ -аминокислот, синтез которых включает несколько стадий.

Например, взаимодействие формальдегида с этиловым эфиром α -бромуксусной кислоты в присутствии цинкового катализатора в условиях реакции Реформатского приводит к образованию этилового эфира акриловой кислоты. Затем реакцией этил-акрилата с нитрометаном в условиях конденсации Михаэля получен этиловый эфир γ -нитробутановой кислоты. Последующее восстановление этилнитробутаноата в присутствии кислого палладиевого катализатора при комнатной температуре привело к выделению гидрохлорида этилового эфира ГАМК.

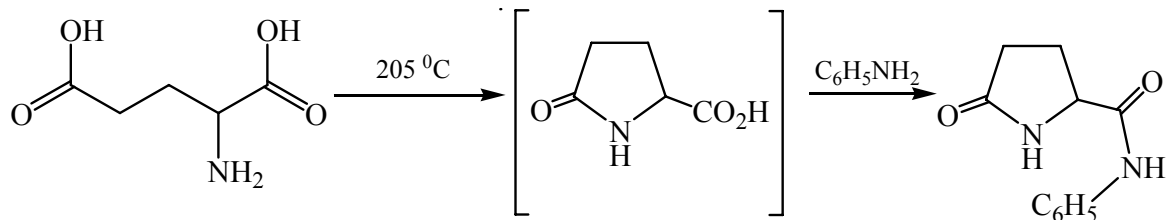


Кипячение синтезированного эфира ГАМК в 6н соляной кислоте в течение трёх часов сопровождалось гидролизом сложноэфирной группы и привело к предшественнику 2-пирролидона – гидрохлориду 4-аминобутановой кислоты. Заключительной стадией метода является циклизация гидрохлорида ГАМК в присутствии тионилхлорида с образованием 2-пирролидона.

Авторы патента [38] таким способом получили и другие 3,4,5-замещённые 2-пирролидона:



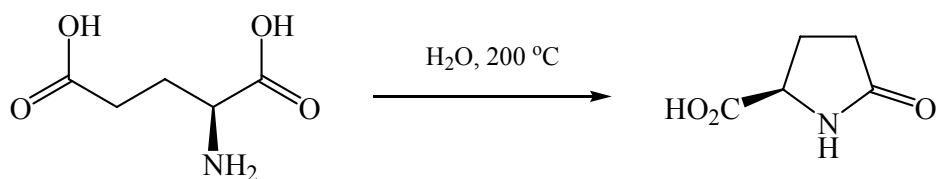
Представитель 5-замещённых 2-пирролидона – 2-пирролидон-5-карбоксианилид синтезирован нагреванием смеси глутаминовой кислоты с анилином до температуры 205 °С [39].



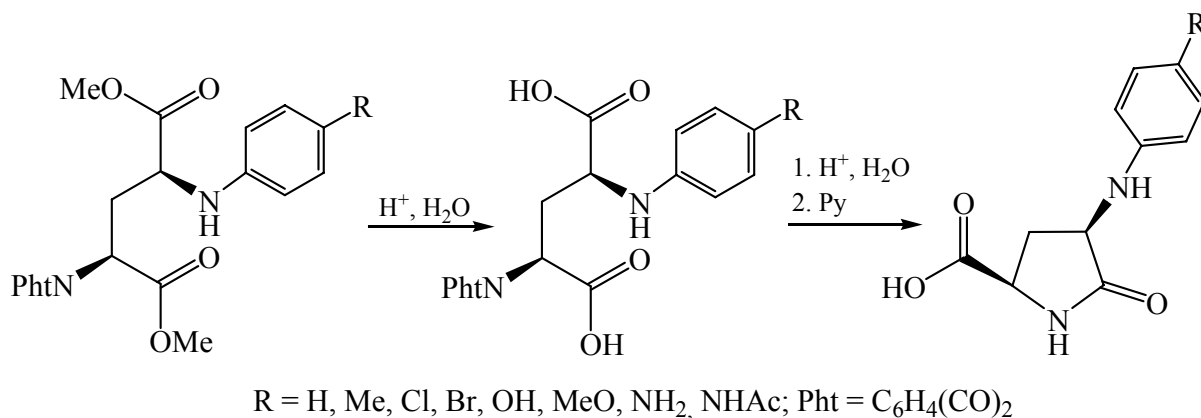
Автор работы [39] предполагает, что процесс протекает через стадию внутримолекулярной циклизации глутаминовой кислоты, дальнейшее аминирование образующейся пироглутаминовой кислоты приводит к выделению целевого 5-карбоксианилид-2-пирролидона с выходом 34%.

В 2003 г. в патенте Франции [40] описан синтез L-пироглутаминовой кислоты. Нагревание суспензии L-глутаминовой кислоты в воде в оригинальном реакторе до температуры 200 °С привело к (5S)-карбокси-2-пирролидону с оптической чистотой 90%. Запатентовано также применение полученной L-пироглутаминовой кислоты в различных областях, особенно в косметической и парфюмерной промышленности. Кроме этого оптически чистая

L-пироглутаминовая кислота является удобным синтоном в асимметрическом синтезе производных 2-пирролидона [40].

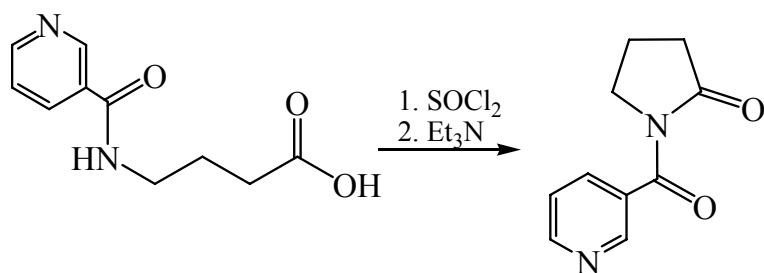


В.П. Краснов и соавт. [41], используя диметилвые эфиры (2S, 4S)-4-ариламино-N-фталилглутаминовых кислот, получили энантиомерно чистые (3S, 5S)-3-ариламино-5-карбокси-2-пирролидоны, содержащие различные заместители в *para*-положении ароматического кольца.

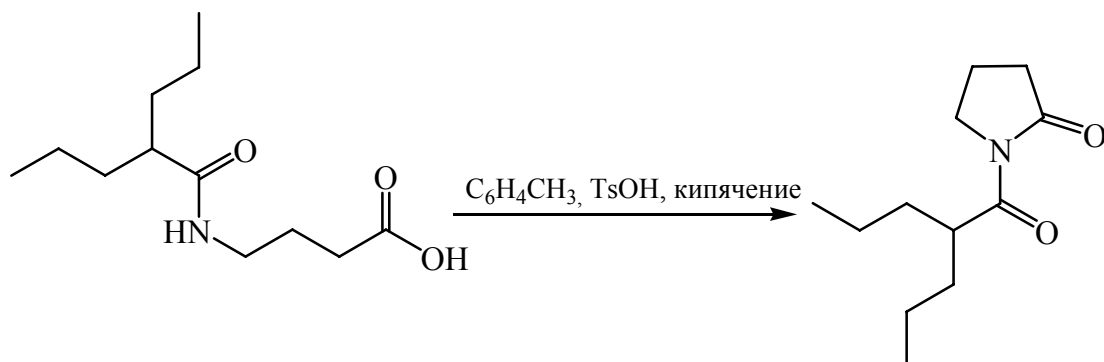


Авторы считают, что под действием смеси соляной и уксусной кислот или бромоводородной кислоты в первую очередь гидролизуются сложно-эфирные группы и в результате образуются промежуточные (2S, 4S)-4-арил-амино-N-фталилглутаминовые кислоты. Удаление N-фталильной защиты и последующая обработка реакционной массы пиридином или карбонатом серебра привели к выделению целевых продуктов с выходом 68 – 93%.

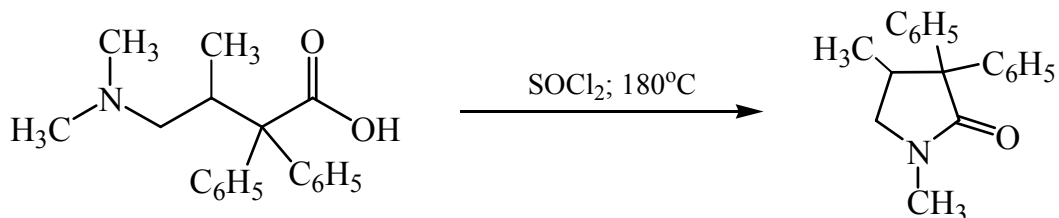
В литературе описаны примеры получения N-производных 2-пирролидонов на основе соответствующих N-замещённых аминокислот. Так, V. George и соавт. [42] при обработке 4-[(пиридил-3-карбонил)амино]-бутановой кислоты тионилхлоридом, а затем триэтиламино получили 1-(пиридил-3-карбонил)-2-пирролидон с выходом 74%.



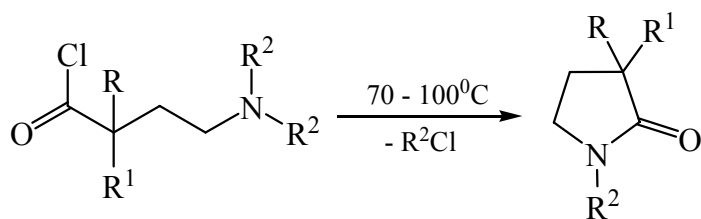
Эти же авторы в работе [42] сообщают, что кипячение 4-(2-пропилпентаноиламино)бутановой кислоты в толуоле в присутствии *n*-толуолсульфокислоты (TsOH) как катализатора сопровождается внутримолекулярной циклизацией и приводит к образованию 1-(2-пропил-1-пентаноил)-2-пирролидона с выходом 68%.



Отметим, что нагревание α,α -дифенил- β -метил- γ -диметиламиномасляной кислоты в запаянной трубке до 180 °С в присутствии тионилхлорида приводит к синтезу еще одного представителя N-замещённых 2-пирролидона – 1,4-диметил-3,3-дифенил-2-пирролидону [43].



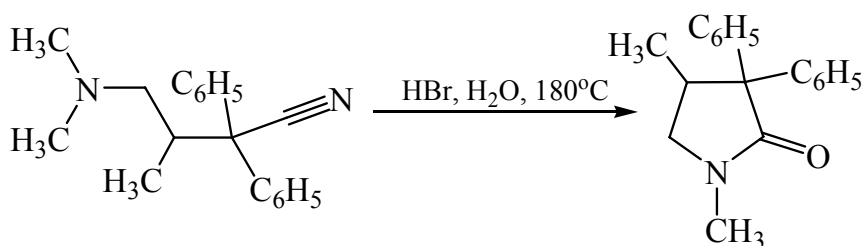
В патентной литературе [44, 45] описан пример получения N-замещённых 2-пирролидона путём применения в качестве исходных реагентов галогенангидридов аминокислот.



$R = H, C_2H_5, CH_2CH_2Cl, C_6H_5$; $R_1 = CH_2CH_2N(C_2H_5)_2, CH_2CH_2N^+Bu_2, C_2H_5, C_6H_5$;
 $R_2 = CH_3, C_2H_5, CH_2(CH_2)_4Cl, CH_2(CH_2)_3Cl, CH_2CH_2OCH_2CH_2Cl$

Так, хлорангидриды γ -третичнозамещённых аминомасляных кислот при сравнительно непродолжительном нагревании до 70 – 100 °С легко отщепляют молекулу галогеналкила и формируют пирролидоновый цикл. Выходы синтезированных этим способом разнообразных N- и C-замещённых пирролидона колеблются от 40 до 80% [44, 45].

Помимо хлорангидридов аминокислот для построения пирролидонового цикла с успехом были использованы нитрилы ГАМК. Например, E. Walton с соавт. [43] при нагревании нитрила α,α -дифенил- β -метил- γ -диметиламиномасляной кислоты до температуры 180 °С в присутствии бромистоводородной кислоты получили 3,3-дифенил-1,4-диметил-2-пирролидон.

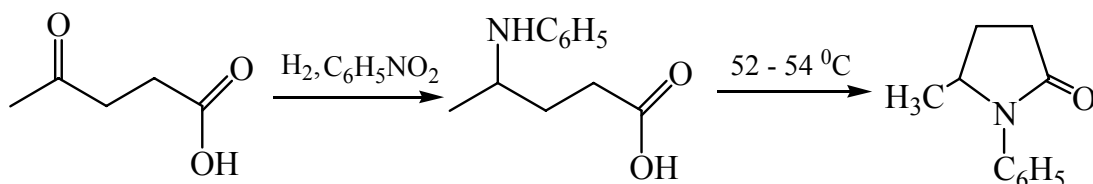


Итак, легкость протекания приведенных в данном разделе реакций делает методы получения производных α -пирролидонов на основе аминокислот и их замещённых довольно привлекательными. Однако использование описанных способов может быть ограничено из-за малой доступности исходных аминокислот.

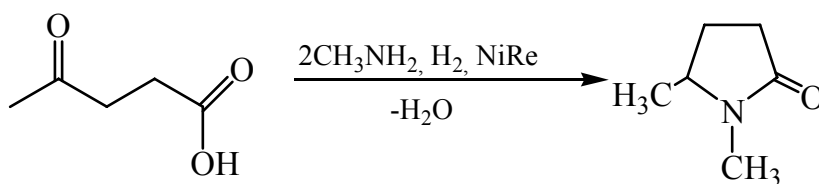
1.4. Получение 2-пирролидонов из замещенных предшественников γ-аминокарбоновых кислот

1.4.1. Из эфиров β-кетокислот

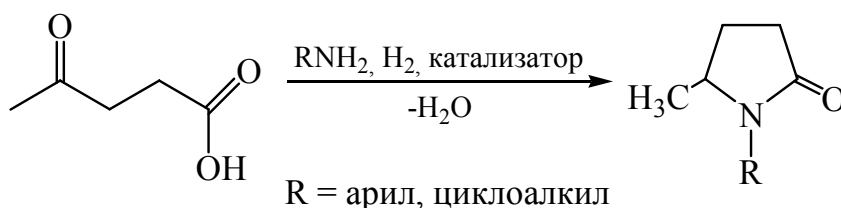
В литературе представлены примеры синтезов N- и C-замещённых 2-пирролидона, базирующиеся на общем методе получения лактамов – восстановительном аминировании β-кетокислот. Так, В. Emmert [46] электролитическим восстановлением смеси леулиновой кислоты и нитробензола на ртутном электроде при температуре 52 - 54 °С получил 1-фенил-5-метил-2-пирролидон с выходом 40%.



Другие авторы [47], используя реакцию восстановительного аминирования β-кетокислот – гидрирование леулиновой кислоты в избытке метиламина в присутствии скелетного никелевого катализатора – получили 1,5-диметил-2-пирролидон.

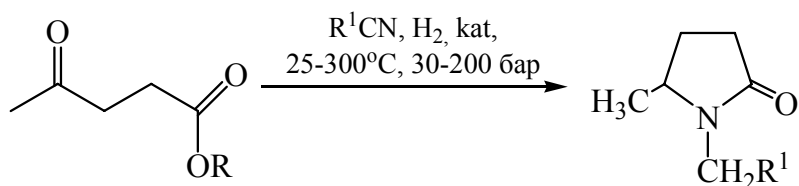


В патентной литературе [29] приводится метод получения 5-метил-N-арил- и 5-метил-N-циклоалкил-2-пирролидонов из леулиновой кислоты и соответствующих арил- и циклоалкиламинов.



Восстановление протекает под давлением 30 – 200 бар, при температуре 50 – 300 °С в присутствии следующих катализаторов: Ni, Cu, Co, Fe, Rh, Ru, Os, Ir, Pt, Pd. В качестве растворителей в процессе гидрирования авторы использовали спирты, эфиры и воду. Полученные 5-метил-N-арил- и 5-метил-N-циклоалкил-2-пирролидоны находят применение в составе фармацевтических, агрохимических и защитных композиций [29].

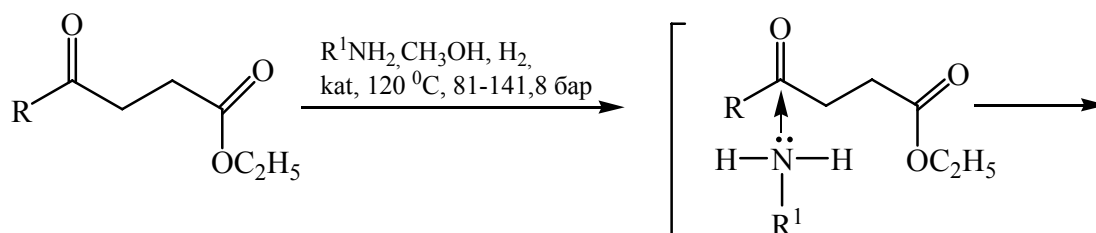
В других патентах [48, 49] описано восстановление эфиров левулиновой кислоты, которое осуществлялось в присутствии алкил- и арилцианидов на катализаторах, содержащих Pd, Ni, Co, Fe, Rh, Re, Os, Ir, Pt. В результате были выделены N-метилциклоалкил-, N-метиларил-, N-метилгетарил-5-метил-2-пирролидоны, которые являются полупродуктами в синтезе агрохимикатов, а также используются как активные ингредиенты дезинфицирующих средств.

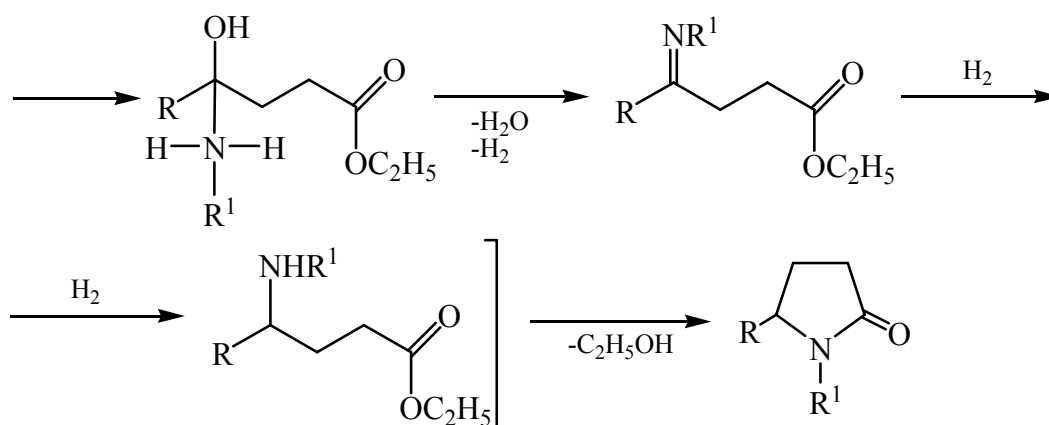


R = алкил; R¹ = алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, арил, гетарил;

kat = Pd, Ni, Co, Fe, Rh, Re, Os, Ir, Pt

Значительное число работ, посвящённых синтезу различных замещённых 2-пирролидона восстановительным аминированием кетокислот, связано с исследованиями, проводимыми В.А. Седавкиной с соавторами [50 - 56]. Например, А.А. Пономарев и В.А. Седавкина [50] предложили синтез 5-алкил-2-пирролидонов гидроаминированием γ-кетокислот в присутствии аммиака или метиламина.



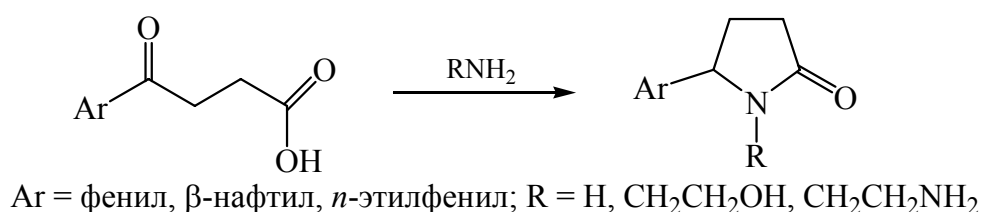


Метод заключается в гидрировании смеси этилового эфира кетокислоты и аммиака или метиламина в соотношении кетокислота : амин = 1 : 3 в растворе метилового спирта; процесс осуществляется во вращающемся автоклаве при температуре 120 °С, давлении водорода 81 – 142 бар в присутствии в качестве катализаторов никеля Ренея, диоксида рутения или никеля Ренея, промотированного рутением. Целевые 5-алкил-2-пирролидоны выделяются с хорошими выходами (до 75%).

По мнению авторов работы [50], процесс сопровождается первоначальным аминированием кетоэфира с последующей внутримолекулярной циклизацией аминоэфира и образованием, в конечном итоге, пирролидонового цикла.

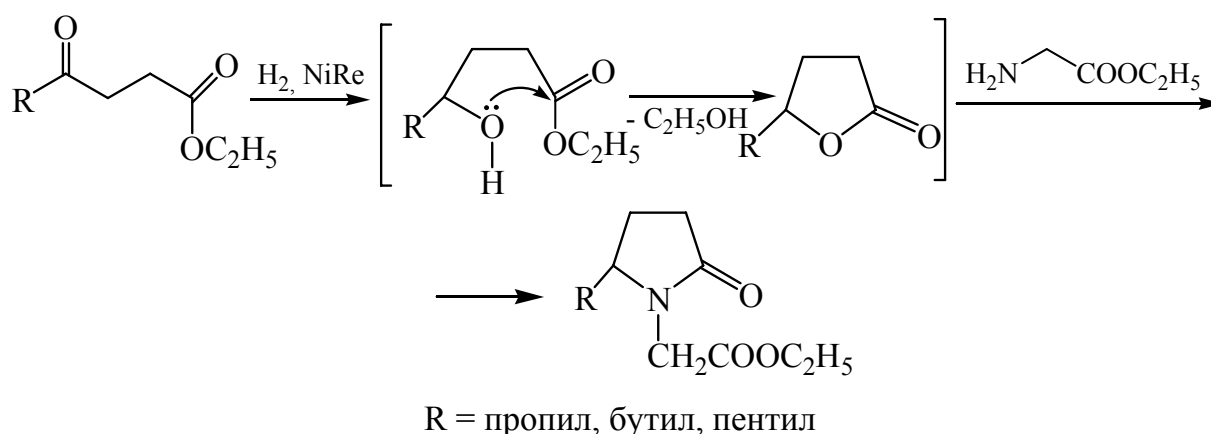
В этой же работе [50] сообщается, что полученные 5-алкил-2-пирролидоны имеют ярко выраженное антимикробное действие, причём с увеличением алкильного радикала противомикробная активность снижается.

Хорошие результаты получены В.А. Седавкиной с соавт. [51] при восстановительном аминировании β-ароилпропионовых кислот в присутствии аммиака, этилендиамина и этаноламина в условиях, описанных в работе [50]. В результате ими выделены 5-арил-2-пирролидоны с выходами 55% – 70%.



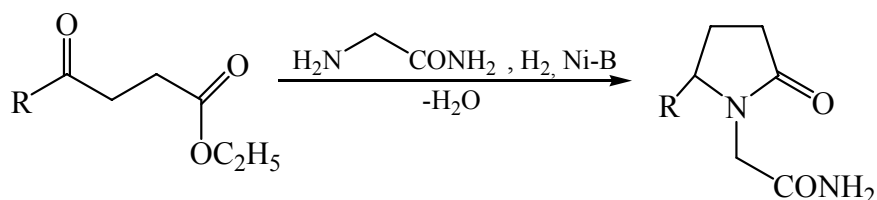
Полученные 5-арил-2-пирролидоны обладают высоким нейротропным эффектом. Сравнение антимикробной активности 5-алкил-2-пирролидонов и соответствующих им 5-арилзамещённых показало, что введение арильного или алкиларильного заместителей увеличивает антимикробную активность исследуемых объектов [51].

Эти же авторы [52] осуществили синтез ряда 2-пирролидонов, содержащих у атома азота остаток этилового эфира уксусной кислоты. Подобные соединения интересны тем, что могут быть использованы в получении структурных аналогов пирацетама. Синтез 5-алкил-1-этоксикарбонилметил-2-пирролидонов протекает через стадию образования бутиролактона по следующей схеме:



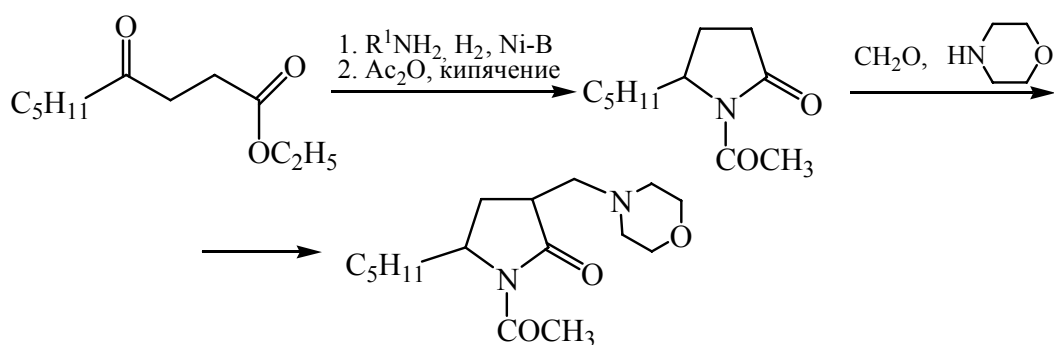
Предложенный метод имеет ряд недостатков, главным из которых является сравнительно невысокий выход продуктов на стадии аминирования (49 - 63%), что обусловлено способностью этилового эфира глицина к самоконденсации.

Указанный выше недостаток устранён авторами работы [53] путём использования амида глицина как аминирующего агента в реакции гидроаминирования γ -кетокислот в присутствии катализатора никеля боридного. В этом случае были получены с более высокими выходами (до 70%) структурные аналоги пирацетама – 5-алкил-1-карбамоилметил-2-пирролидоны [53].

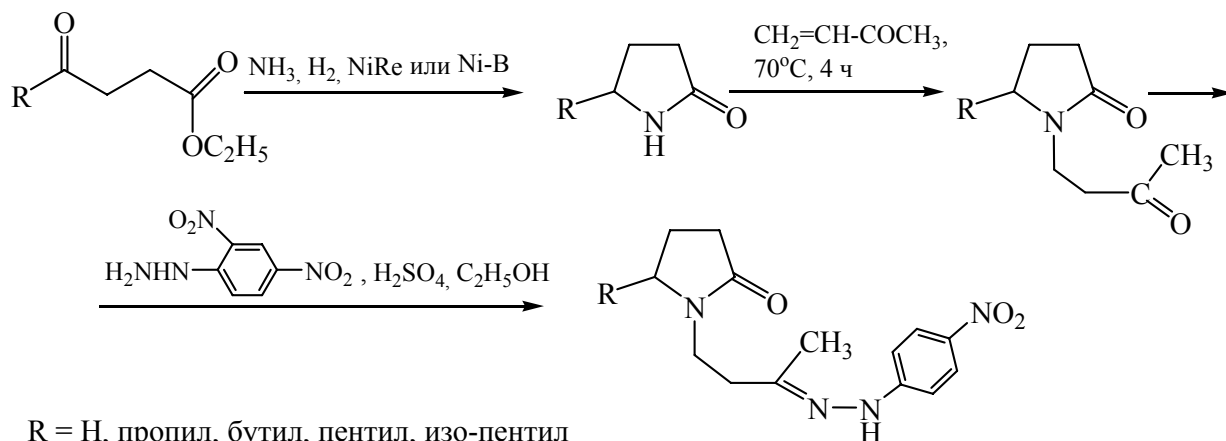


R = пропил, изопропил, бутил, изобутил, пентил, гексил

Аналогично методу [53] эти же авторы [54] получили 1-ацетил-5-пентилпирролидон, затем его спиртовой раствор нагревали в течение 40 минут с формальдегидом и морфолином. После отгона растворителя и фракционирования остатка при пониженном давлении ими выделен 1-ацетил-5-пентил-3-(N-морфолинометил)-2-пирролидон с выходом 52%. Авторы также сообщают, что синтезированный 1,3,5-тризамещенный 2-пирролидон обладает противомикробной активностью.



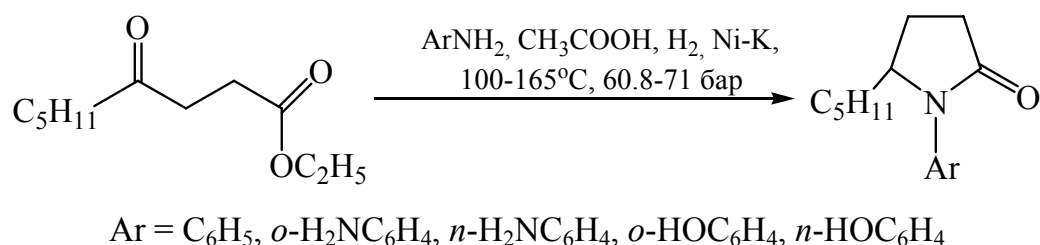
Восстановительным аминированием леволиновой кислоты и ее производных синтезирован ряд 5-алкил-2-пирролидонов [55]. Эти вещества вводились далее в реакции с метилвинилкетонам в присутствии гидрохинона, в результате чего были получены 5-алкил-1-(3-оксобутил)-2-пирролидоны с выходами до 70%.



R = H, пропил, бутил, пентил, изо-пентил

Последующее взаимодействие кетонов с 2,4-динитрофенилгидразином привело к образованию соответствующих динитрофенилгидразонов с выходами 55 – 65%. Полученные 5-алкил-1-(3-оксобутил)-2-пирролидоны и их 2,4-динитрофенилгидразоны обладают антимикробным и туберкулостатическим действием [55].

Методом восстановительного ариламинования этилового эфира 4-оксононановой кислоты в среде анилина и уксусной кислоты в присутствии промышленного катализатора никеля на кизельгуре получена серия 1-арил-5-пентил-2-пирролидонов (выходы 64 – 79 %) [56].

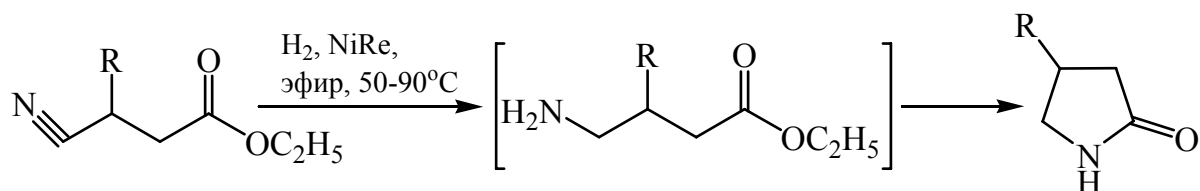


Таким образом, восстановительное аминирование кетокислот является достаточно удобным способом синтеза замещённых 2-пирролидона. Варьирование аминирующих реагентов позволяет получать с высокими выходами разнообразные замещённые 2-пирролидона по атому азота. Однако его недостатком является необходимость проведения гидрирования под давлением.

1.4.2. Из эфиров β-цианкарбоновых кислот

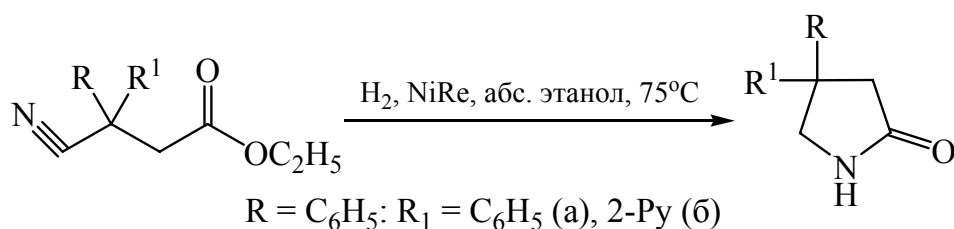
Синтез 2-пирролидонов на основе эфиров цианкарбоновых кислот в литературных источниках представлен относительно небольшим числом публикаций.

Так, С. Winans и Н. Adkins [57] восстанавливали эфиры β-цианкарбоновых кислот на скелетном никелевом катализаторе в эфире при 50 – 90 °С и получали 2-пирролидон и его 4-фенильный аналог с выходами 38% и 63% соответственно. Процесс сопровождается внутримолекулярной циклизацией первоначально образующегося эфира аминокислоты.

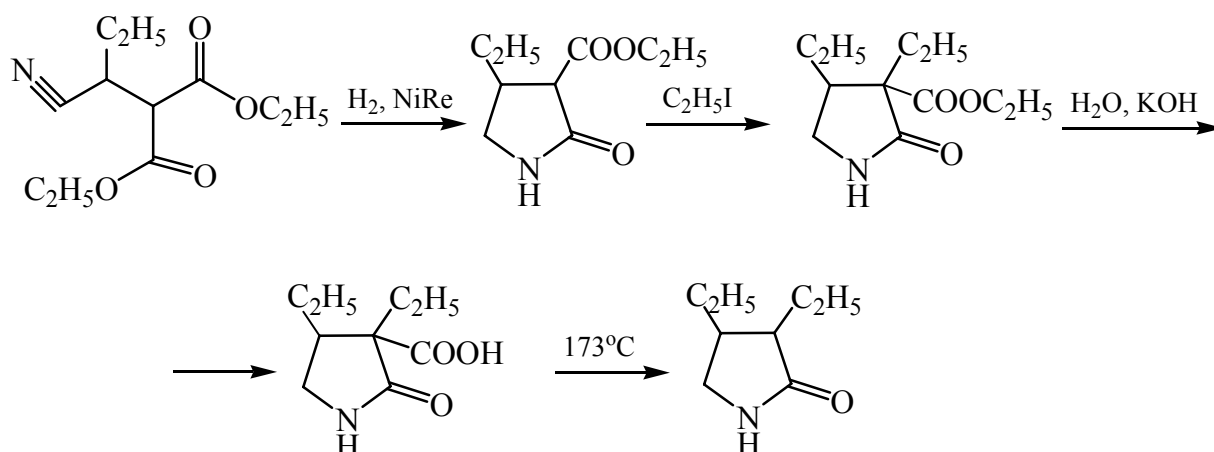


Позднее J. Lynn [58] усовершенствовал описанную в работе [57] методику синтеза 2-пирролидона путём применения спирта в качестве растворителя и повышения температуры гидрирования до 130 °С, что позволило увеличить выход α-пирролидона до 91%.

Другие авторы [59] восстановлением дизамещённых эфиров β-цианкарбоновых кислот в абсолютном спирте на скелетном никелевом катализаторе с хорошими выходами получили 4-фенил-4-(2'-пиридил)- и 4,4-дифенил-2-пирролидоны с выходами 64% и 89% соответственно.

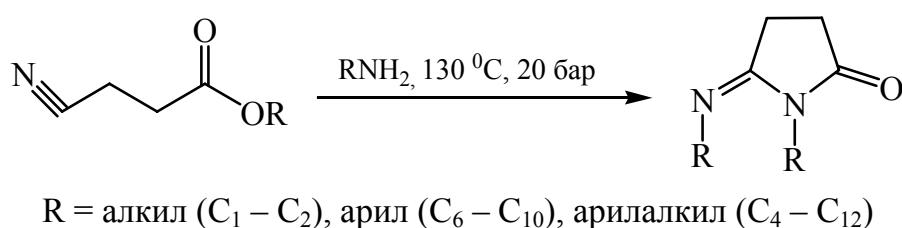


С. Koelsh и С. Stratton в работе [60] описали получение целого ряда алкилпроизводных 2-пирролидона на основе эфиров β-цианкарбоновых кислот. Так, например, восстановление этилового эфира α-этоксикарбонил-β-циановалериновой кислоты в спиртовой среде в присутствии никелевого катализатора при температуре 100°C привело к выделению 4-этил-3-этоксикарбонил-2-пирролидона с выходом 85%. Алкилирование полученного пирролидонкарбоксилата этилиодидом в спиртовом растворе позволило авторам [60] получить с выходом 38% еще одно производное пирролидона – 3,4-диэтил-3-этоксикарбонил-2-пирролидон. Кипячение последнего в течение 30 минут в спиртовом растворе гидроксида калия сопровождается гидролизом сложноэфирной группы и приводит к выделению пирролидонкарбоновой кислоты, декарбоксилирование которой завершается образованием 3,4-диэтил-2-пирролидона.

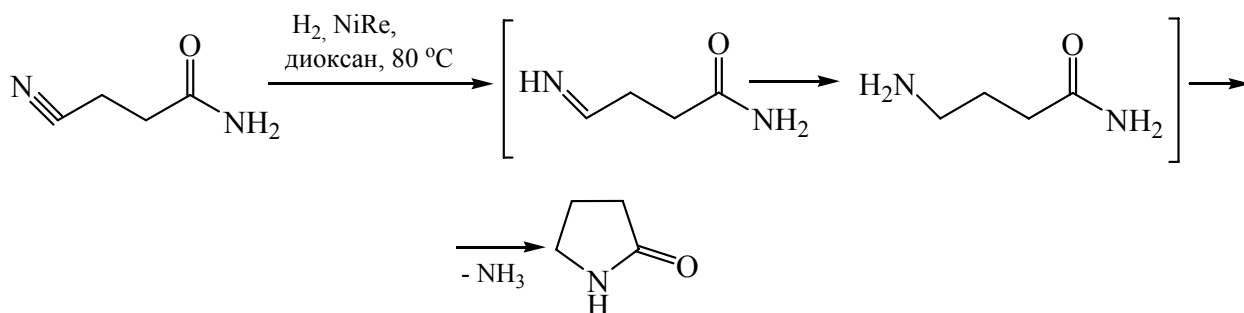


Отметим, что полученные в этой работе пирролидонкарбоксилаты являются не только промежуточными веществами в синтезе целевого 3,4-диэтил-2-пирролидона, но имеют и самостоятельное значение, как производные 2-пирролидона.

В патенте [61] описан способ получения N,N'-дизамещённых 5-имино-2-пирролидонов, который заключается в аминировании эфиров цианкарбоновых кислот алкил-, арил- и арилалкиламинами при температуре 130°C и давлении 20 бар. Целевые продукты выделены с количественными выходами (до 98%).



Ещё один пример синтеза 2-пирролидона на основе производных эфиров β-цианкарбоновых кислот описан в работе [62]. Berther С. осуществил восстановление амида β-цианопропионовой кислоты в присутствии скелетного никелевого катализатора в диоксане и выделил α-пирролидон с выходом 84.7%.

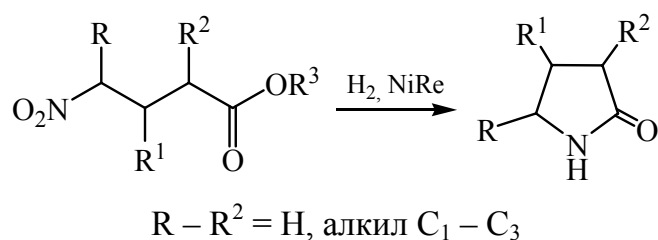


Автор считает, что реакция протекает через стадию образования амида иминокислоты, а затем амида аминокислоты и его последующей внутримолекулярной циклизации.

Несмотря на высокие выходы замещенных α -пирролидона, метод их получения, основанный на восстановлении эфиров β -цианкарбоновых кислот, мало пригоден для широкого применения, так как синтез последних многостадийен и предполагает использование циановодородной кислоты и ее солей, что создает дополнительные трудности по обеспечению безопасности работы химика-синтетика.

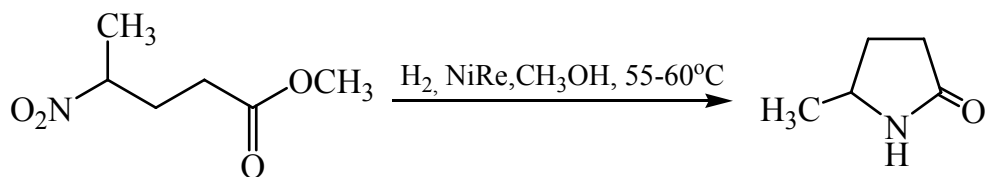
1.4.3. Из эфиров γ -нитрокарбоновых кислот

В 1962 году J. Colong и соавт. [63] получили ряд 3,4,5-триалкилзамещенных 2-пирролидона восстановлением соответствующих эфиров 4-нитробутановых кислот на скелетном никелевом катализаторе.



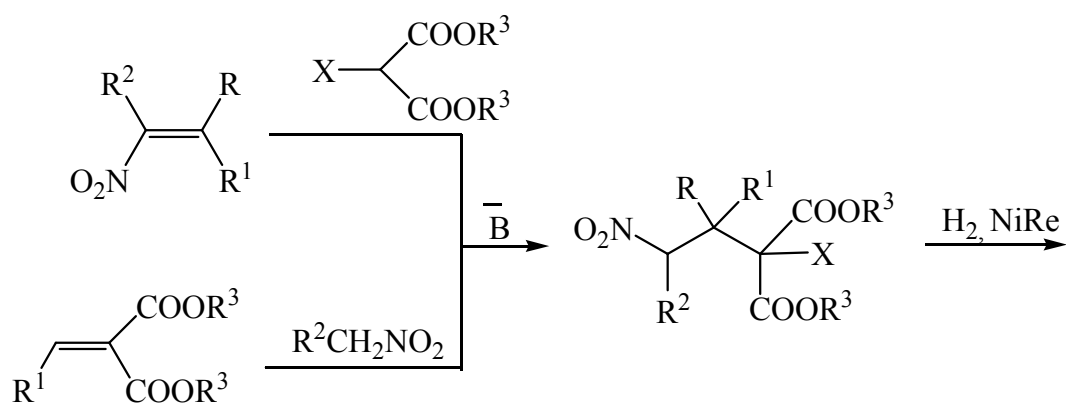
R. Moffet [64], исследуя процесс восстановления метилового эфира 4-нитропентановой кислоты, установил, что оптимальными условиями гидрирования на скелетном никелевом катализаторе являются: температура 55 - 60 °C и использование в качестве растворителя безводного спирта. В резуль-

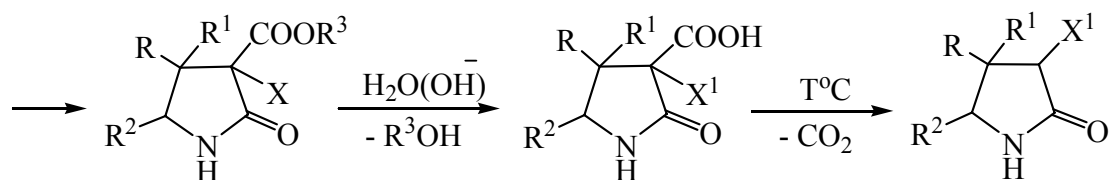
тате он получил 5-метил-2-пирролидон с довольно высоким выходом (88-96%).



На кафедре органической химии РГПУ им. А.И. Герцена разработан общий метод синтеза различных алкил-, арил- и гетарилзамещённых α -пирролидона на основе реакции восстановления соответствующих 4-нитробутаноатов [65-73]. В свою очередь, алкил-, арил- и гетарилзамещённые эфиры γ -нитроомасляных кислот получают реакцией алкил-, арил- и гетарилнитроалкенов с малоновым, ацетиламинмалоновым эфирами либо конденсацией 2-арил(гетарил)-1,1-диалкоксикарбонилэтеннов с нитроалканами [65 - 70, 73, 74-77].

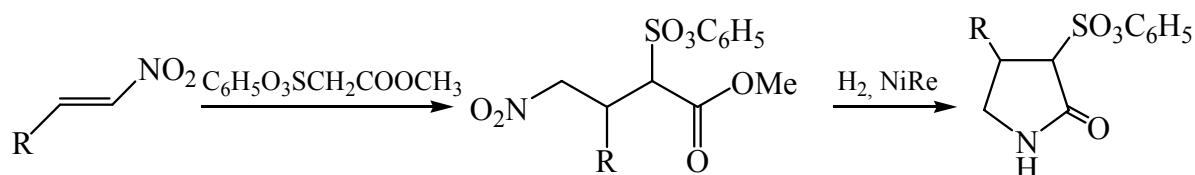
Каталитическое гидрирование 4-нитробутаноатов в нейтральной или щелочной среде сопровождается внутримолекулярным ацилированием первоначально образующейся аминогруппы и приводит к образованию соответствующих 3-алкоксикарбонил-2-пирролидонов - ценных прекурсоров в синтезе производных γ -аминомасляной кислоты и других практически значимых веществ. Кипячение продуктов восстановления в водном растворе щелочи и последующее декарбоксилирование пирролидонкарбоновых кислот позволило получать различные алкил-, арил- и гетарилзамещённые 2-пирролидона с хорошими выходами (до 98%) [60, 65, 78 - 80].





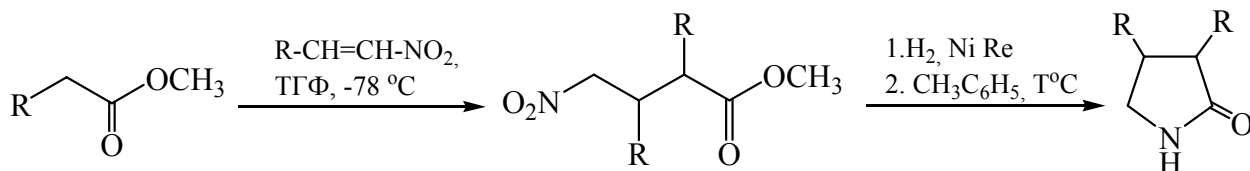
R = алкил, арил, гетерил; R¹, R² = H, алкил, арил; R³ = CH₃, C₂H₅,
X = H, NHCOCH₃, X¹ = H, NH₂

Интересно отметить, что способ получения замещенных 2-пирролидона [65] с успехом использован авторами работы [81] для синтеза 4-арил-2-пирролидон-3-сульфокислот: путём взаимодействия нитростиролов с сульфоксусным эфиром ими были получены γ-нитро-α-метокси-карбонилпропансульфокислоты, последующее гидрирование которых на скелетном никелевом катализаторе завершается образованием эфиров 4-арил-2-пирролидон-3-сульфокислот с выходами 41 – 78%.



R = C₆H₅, 4-ClC₆H₄, 4-MeOC₆H₄

Синтез 3,4-дигетарилзамещенных 2-пирролидона представлен в работах [82, 83]. Авторы получили смесь диастереомеров метилового эфира 2,3-дигетарил-4-нитробутановой кислоты реакцией метилового эфира гетарилзамещенной уксусной кислоты с соответствующим нитроалкеном в тетрагидрофуране при температуре 78 °С.

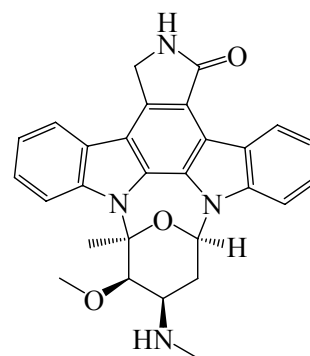


R = индол-3-ил, пирролидин-2-ил.

Восстановление выделенного нитробутаноата в присутствии никелевого катализатора привело к образованию 3,4-дигетарил-2-пирролидонов с выхо-

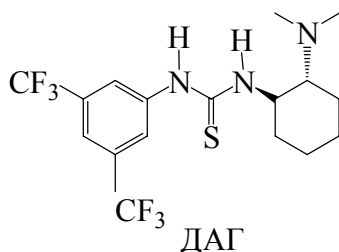
дами до 87%. Полученные замещённые 2-пирролидоны являются предшественниками алкалоида стауроспорина.

Путь синтеза замещённых 2-пирролидона, основанный на реакции восстановления 4-нитробутаноатов может быть с успехом использован и для получения оптически активных пирролидонов. Например, энантиооднородный этиловый эфир γ -нитро- β -фенилмасляной

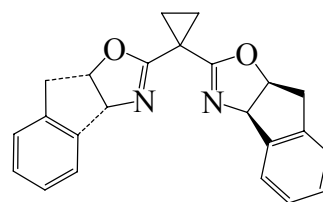


стауроспорин

кислоты получен реакцией нуклеофильного присоединения малонового эфира к нитростиролу в присутствии хиральных катализаторов ДАГ и ЦПО [84-86].

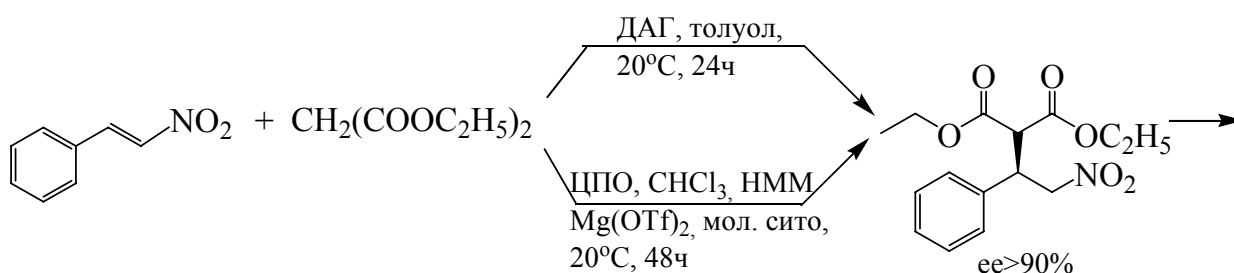


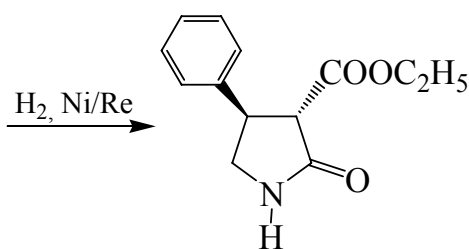
ДАГ



ЦПО

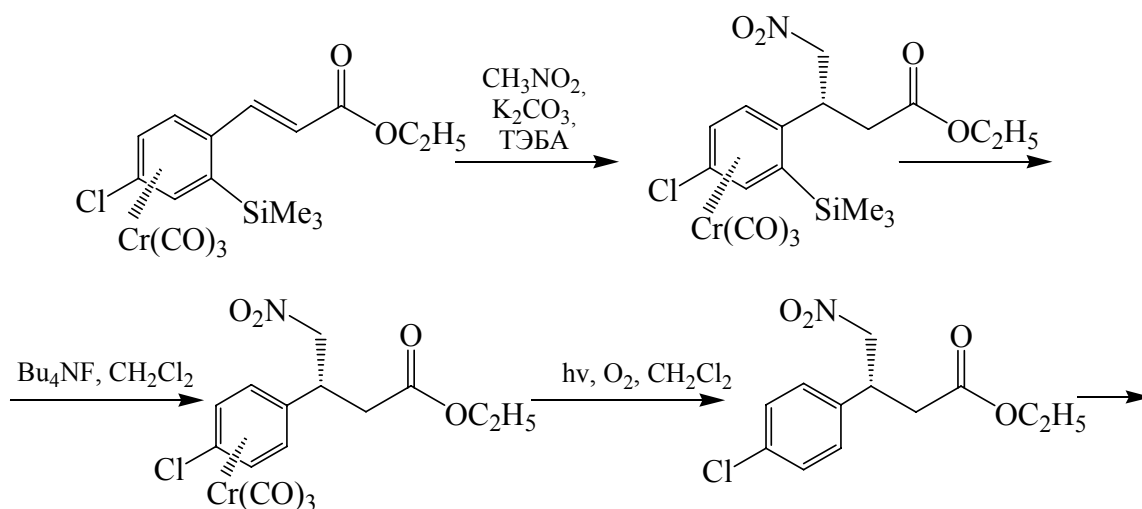
Катализатор, содержащий хиральный 1,2-диаминоциклогексанный фрагмент (ДАГ), в процессе реакции образует комплекс с молекулами субстрата, а также действует как основание [84 - 86]. Другой катализатор ЦПО (содержит хиральные цикlopентоксазолиновые фрагменты) образует комплекс с катионом магния и молекулой малонового эфира. Ионы магния вводятся в реакционную массу в составе трифталата магния, а в качестве основания используется N-метилморфолин (НММ). Конденсация диэтилмалоната с β -нитростиролом в присутствии этих катализаторов приводит к аддукту Михаэля с высокой энантиомерной селективностью ($ee > 90\%$) [84, 86].

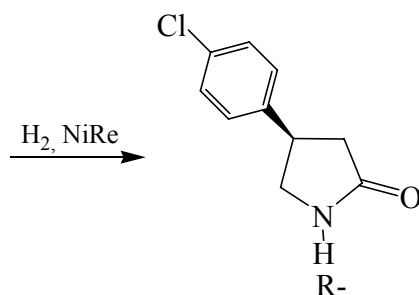




Последующее восстановление нитробутаноата электролитическим водородом на скелетном никелевом катализаторе не сопровождается изомеризацией ассиметрических центров и приводит к выделению хирального пирролидонкарбоксилата. Этот метод синтеза пирролидонкарбоновых эфиров имеет важное значение, так как может быть использован для получения диастереооднородных производных α -пирролидона и ГАМК.

Энантиомер 4-(*n*-хлорфенил)-2-пирролидона также получен на основе реакции гидрирования нитробутаноата [87]. Конденсацией хирального комплекса этил-3-(2-триметилсилил-4-хлорфенил)пропеноата и трикарбонила хрома с нитрометаном в присутствии триэтилбензиламмонийхлорида (ТЭБА) синтезирован энантиооднородный эфир γ -нитрокарбоновой кислоты. Последующие превращения полученного аддукта Михаэля - десилилирование, окисление кислородом воздуха и каталитическое восстановление электролитическим водородом, привело к образованию R-4-(*n*-хлорфенил)-2-пирролидона с высокой степенью оптической чистоты (ее 96%) [87].

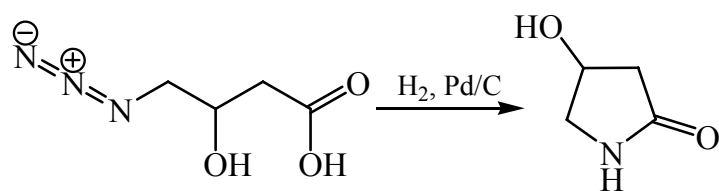




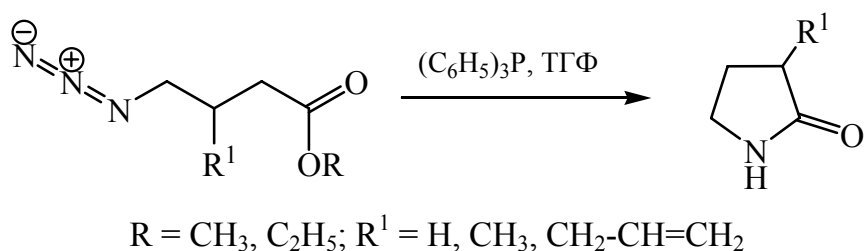
Таким образом, доступность исходных реагентов и возможность получения различных алкил-, арил- и гетарилпроизводных 2-пирролидона с высокими выходами является несомненным достоинством метода формирования пирролидонового цикла, основанного на восстановлении эфиров γ -нитрокарбоновых кислот. Кроме этого, возможность использования хиральных катализаторов на разных стадиях процесса позволяет выбрать наиболее эффективный способ энантиоселективного синтеза пирролидоновых циклов.

1.4.4. Из азидов карбоновых кислот

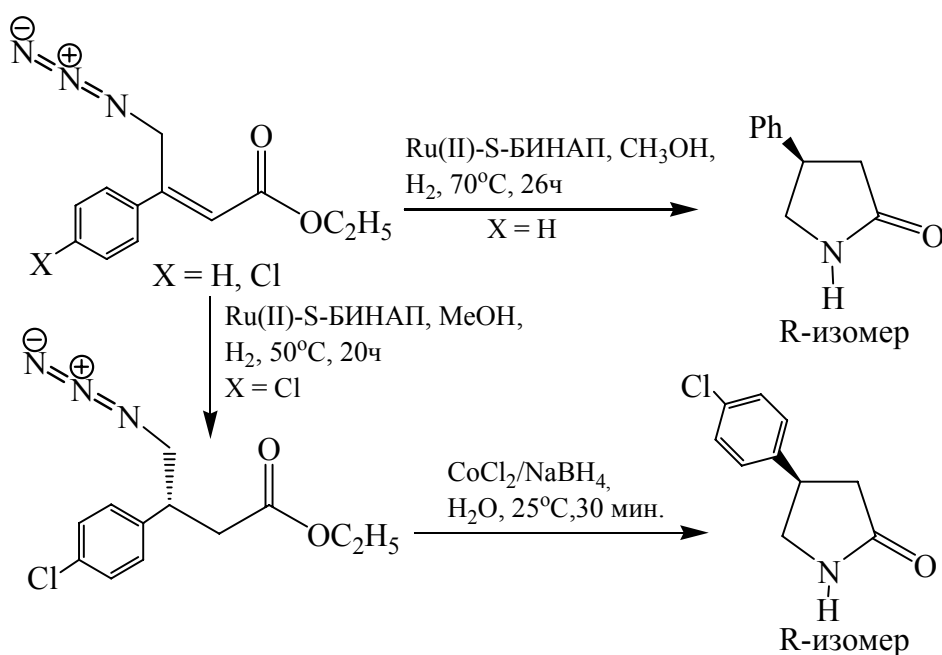
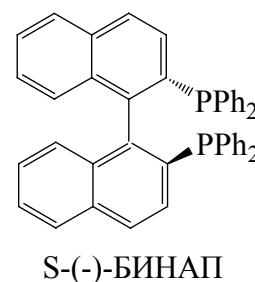
В 2000 году опубликован патент США [88], в котором описан способ получения 4-гидрокси-2-пирролидона восстановлением на палладиевом катализаторе 4-азидо-3-гидроксимасляной кислоты, при этом выход целевого продукта составил 83,4%. В описании этого патента [89] сообщается, что 4-гидрокси-2-пирролидон используется в синтезе лекарственных веществ.



Опубликованный N. Khoukhi и соавт. [89] метод получения 3-алкил(аллил)-2-пирролидонов (выходы 70 – 75%) заключается во взаимодействии эфиров γ -азидо- α -алкил(аллил)бутановых кислот с трифенилфосфином в тетрагидрофуране при комнатной температуре и последующей выдержке реакционной массы в течение 12 часов. Полученные алкил(аллил)-2-пирролидоны подвергались очистке с помощью колоночной хроматографии.



Каталитическое гидрирование эфиров γ -азидокротоновых кислот в присутствии хирального катализатора - 2,2'-бис(дифенилфосфино)-1,1'-бинафтила (БИНАП) - широко используется в асимметрическом синтезе оптически активных лактамов. Например, оптически чистые 4-арил-2-пирролидоны получены восстановлением соответствующих этил-4-азидо-3-арилкротонатов в присутствии катализатора рутений-S-БИНАП [90].

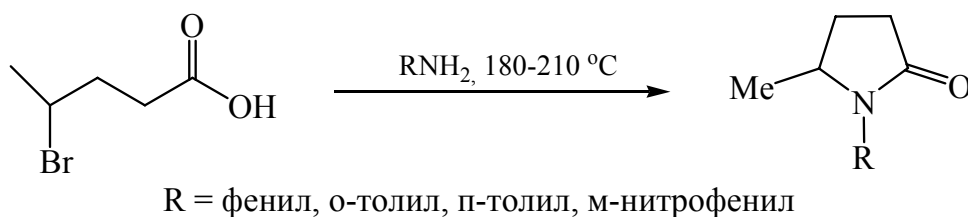


В приведенных выше разделах 1.4.1 – 1.4.4 синтез γ -аминокарбоновых кислот как исходных для получения 2-пирролидонов осуществляется из соответствующих предшественников путем восстановления имино-, циано-, азидо-, нитрогрупп. Однако введение амино- и алкил-, арил-, гетариламиногрупп в γ -положение карбоновых кислот возможно и другими путями, например,

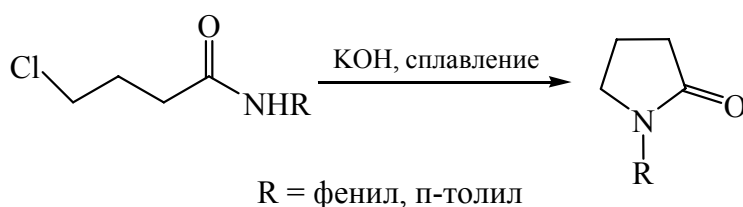
аминированием 4-галогенбутановых или 2-оксо-3-бутеновых кислот (см. следующие разделы 1.4.5, 1.4.6).

1.4.5. Из γ -галогенкарбоновых кислот

Emmert В. и соавт. [2] разработали способ получения N-арилзамещённых 5-метил-2-пирролидона, который заключается во взаимодействии γ -бромвалерьяновой кислоты с ароматическими аминами при температуре 180-210 °С. Выход целевых 2-пирролидонов составил 67 – 70%.

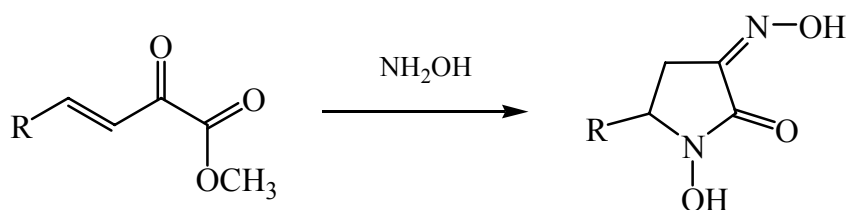


Р. Lipp с соавт. [91] установили, что анилиды γ -галогенкарбоновых кислот при нагревании с твердыми едкими щелочами на пламени горелки в течение 30 секунд превращаются в N-замещённые 2-пирролидона. Так, из анилида и *n*-метиланилида γ -хлормасляной кислоты при сплавлении с трехкратным избытком гидроксида калия были получены соответственно N-фенил- и N-*n*-толил-2-пирролидоны с выходами до 50%.



1.4.6. Из эфиров непредельных карбоновых кислот

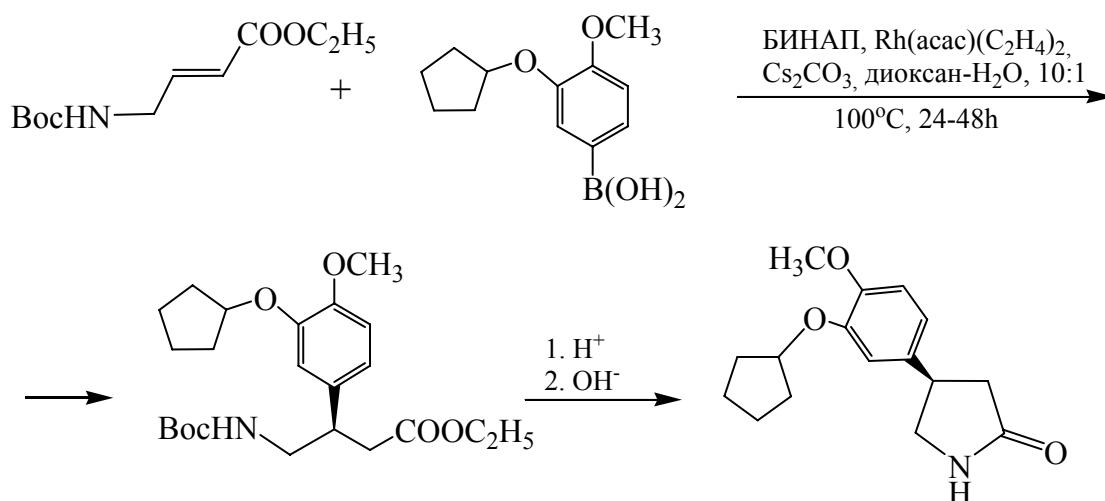
М.Ю. Каткевич и др. [92], изучая взаимодействие эфиров 2-оксо-3-бутеновых кислот с избытком гидроксиламина, выделили 1-гидрокси-3-гидроксилимино-2-пирролидоны с выходом 46 – 98%.



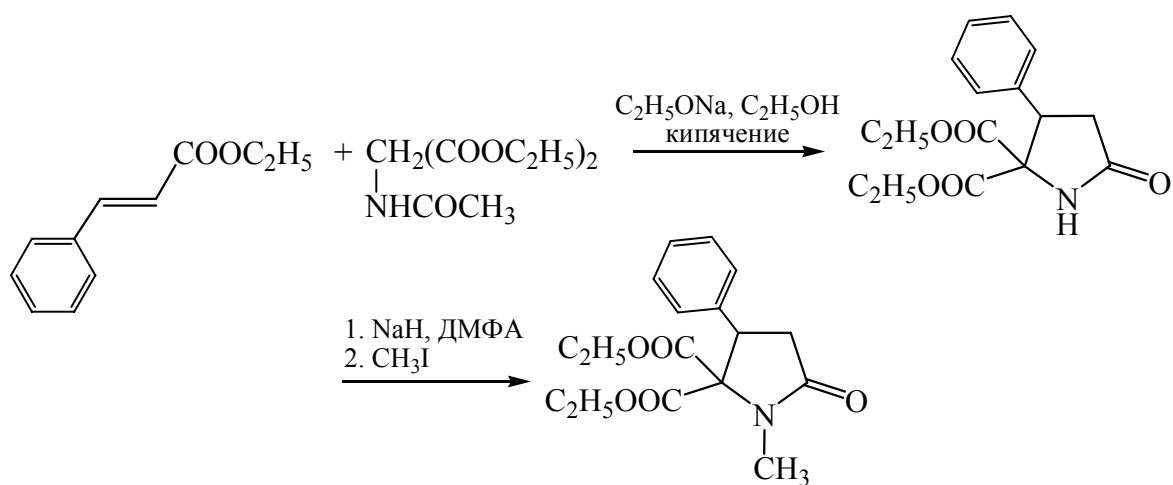
R = фенил, 2-тиенил, 2-фурил, 3,4-диметоксифенил, 4-хлорфенил, 4-нитрофенил.

$$\begin{array}{c} \text{R}-\text{CH}=\text{CH}-\text{C}(=\text{O})-\text{C}(=\text{O})-\text{OCH}_3 \xrightarrow{\text{C}_6\text{H}_5\text{CHONH}_2} \left[\text{R}-\text{CH}=\text{CH}-\text{C}(=\text{N}-\text{OBn})-\text{C}(=\text{O})-\text{OCH}_3 \xrightarrow{\text{C}_6\text{H}_5\text{CHONH}_2} \text{R}-\text{CH}(\text{BnO}-\text{NH})-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{N}-\text{OBn})-\text{C}(=\text{O})-\text{OCH}_3 \right] \\ \longrightarrow \text{R}-\text{CH}_2-\text{N}(\text{OBn})-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{N}-\text{OBn}) \end{array}$$

41

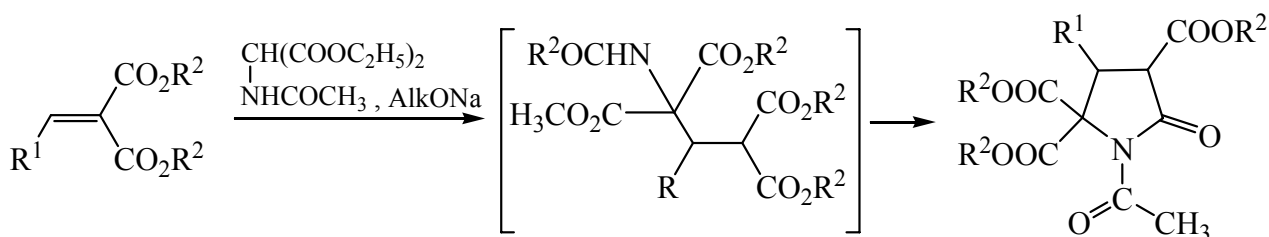


W. Hartwig и др. [94], разрабатывая метод диастереоселективного синтеза встречающегося в природе гепатопротекторного средства клаузенамида [(3S-(гидрокси)-5R-(гидроксибензил)-1-метил-4R-фенил-2-пирролидон)], осуществили реакцию этилового эфира коричной кислоты с ацетиламиномалоновым эфиром в присутствии этилата натрия путём кипячения реакционной массы в течение 24 часов.



Полученный технический (±)-5,5-диэтоксикарбонил-4-фенил-2-пирролидон авторы [94] очищали методом колоночной хроматографии, целевой продукт выделяли с выходом 68% из элюента – смесь этилацетат : толуол в соотношении 1 : 1. Затем его метилировали, и полученный продукт был использован в качестве исходного вещества для получения клаузенамида.

На кафедре органической химии РГПУ им. А.И. Герцена [95, 96] изучено взаимодействие арил(гетарил)замещённых 1,1-диалкоксикарбонилэтен с ацетиламино말로новым эфиром. Найдены оптимальные условия проведения этих реакций: эквимольное соотношение реагентов, присутствие алкоголята натрия, в среде метилового спирта. Установлено, что процесс сопровождается внутримолекулярной циклизацией первоначально образующегося аддукта Михаэля и приводит к 1-ацетил-4-арил(гетарил)-3,5,5-триалкоксикарбонил-2-пирролидонам с высокими выходами (до 80%). Триалкоксикарбонил-2-пирролидоны – это ценные прекурсоры в синтезе новых арил(гетарил)производных глутаминовой кислоты, а метод их получения является ключевой стадией разработанного нами общего метода синтеза арил(гетарил)производных глутаминовой кислоты.



$\text{R}^1 = \text{C}_6\text{H}_5, 3,4\text{-CH}_2\text{O}_2\text{C}_6\text{H}_3, n\text{-CH}_3\text{-C}_6\text{H}_4, n\text{-Cl-C}_6\text{H}_4, m\text{-NO}_2\text{-C}_6\text{H}_4, n\text{-NO}_2\text{-C}_6\text{H}_4, 3\text{-C}_6\text{H}_5\text{N},$
индол-3-ил, 1-метилиндол-3-ил, 1-бензилиндол-3-ил, 1-метилбензимидазол-2-ил, 2-фурил;
 $\text{R}^2 = \text{CH}_3, \text{C}_2\text{H}_5$

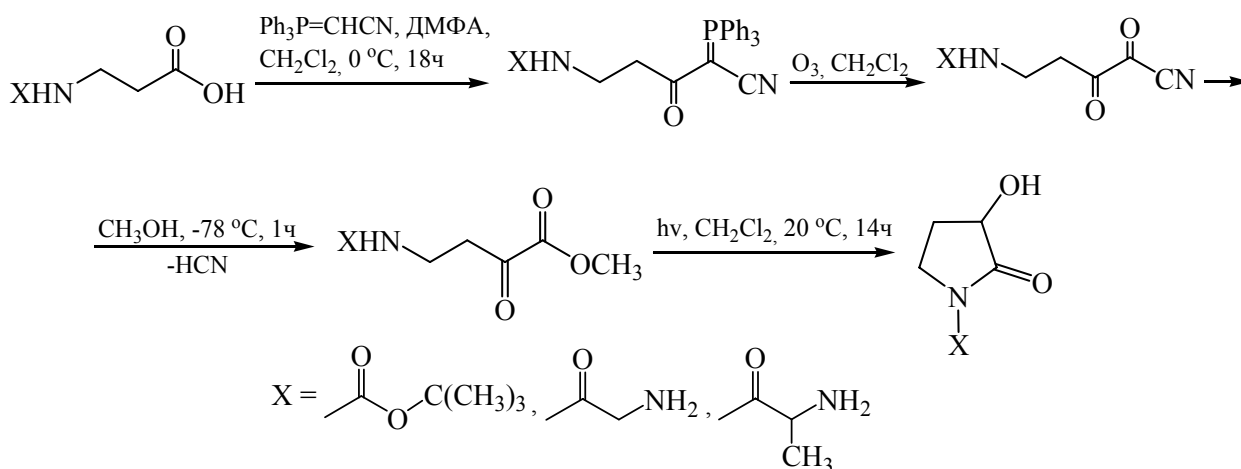
Строение пирролидонтрикарбоксилатов подтверждено данными ЯМР¹H, ИК спектроскопии и методом рентгеноструктурного анализа (РСА). По данным РСА конформация гетероцикла молекулы 1-ацетил-4-фенил-3,5,5-триалкоксикарбонил-2-пирролидона близка к форме «C⁵-конверт» [96].

Таким образом, использование карбоновых кислот и их производных для формирования пирролидонового цикла позволяет получать разнообразные замещенные 2-пирролидоны как по углеродным атомам, так и по атому азота. Однако применение вышеуказанных методов довольно часто ограничено из-за малой доступности реагентов.

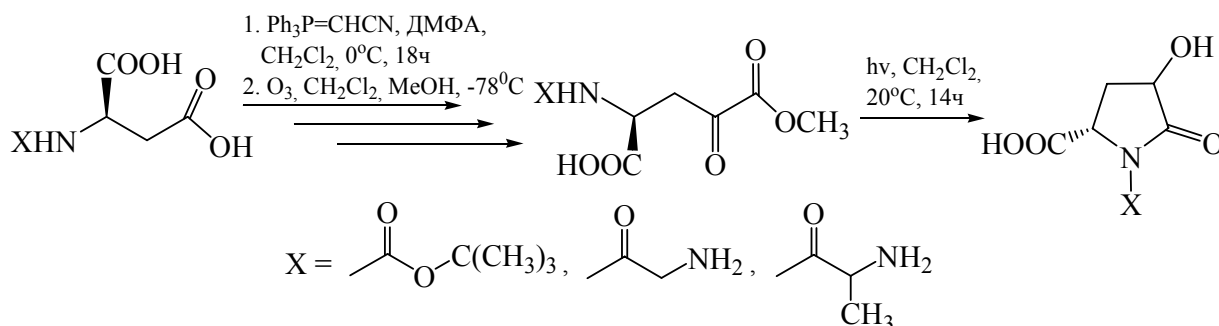
1.5. Другие методы получения 2-пирролидонов

Наряду с наиболее изученными методами, описанными в предыдущих разделах, в литературе имеются единичные примеры оригинальных способов формирования пирролидонового цикла, основанные на специфических реакциях органического синтеза.

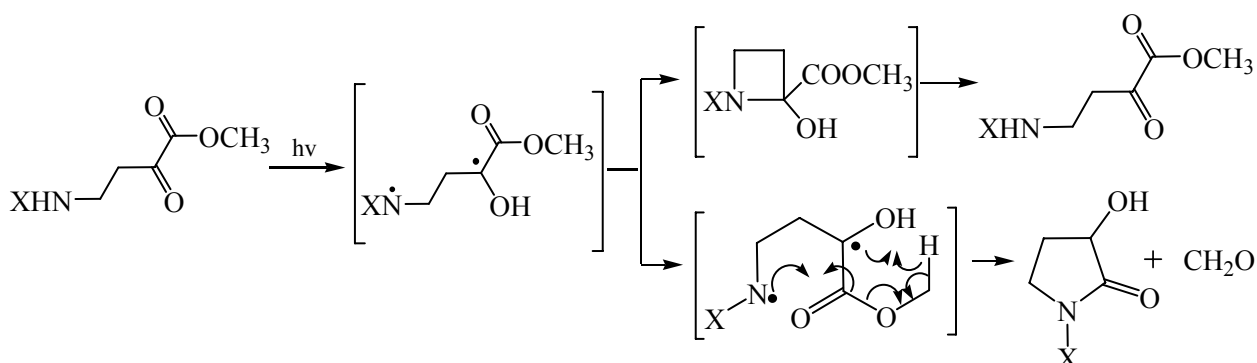
Так, М. Obkircher с соавт. [97] разработали новый короткий путь фотохимического синтеза N-замещённых 3-гидрокси-2-пирролидонов и 4-гидроксипироглутаминовых кислот из N-замещённых β-аланиновых и аспарагиновых кислот. Например, конденсация β-аланиновых производных с цианометилентрифенилфосфораном при 0 °С приводит к соответствующим цианокетофосфоранам. В результате окислительного расщепления последних озоном при -78°С образуются α,β-дикетонитрилы, которые превращаются в α-кетозэфиры. Четырнадцатичасовой фотолиз α-кетозэфиров приводит к N-замещённым 3-гидрокси-2-пирролидонам с выходами 46 – 62 %.



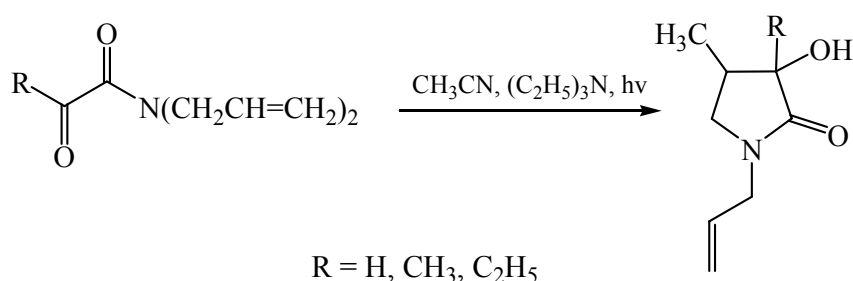
Аналогично из N-замещённых аспарагиновых кислот получают N-замещённые 4-гидроксипироглутаминовые кислоты (выходы 61 – 91%).



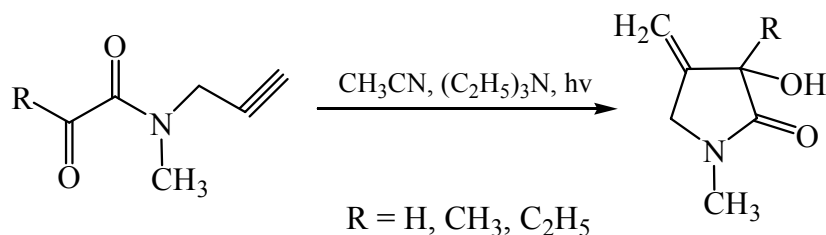
По мнению авторов работы [97], при фотоциклизации образуется промежуточный бирадикал, который может привести как к исходному кетоэфиру, так и к целевому N-замещённому 3-гидрокси-2-пирролидону.



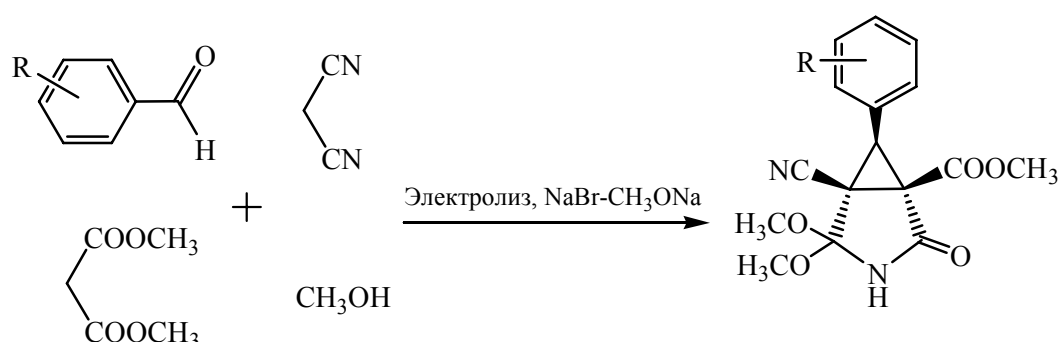
J. Cossy с соавт. [98] показали, что облучение N-аллил- α -кетоамидов в присутствии третичных аминов сопровождается восстановительной фотоциклизацией и приводит к образованию соответствующих гидроксипирролидонов. Например, облучением N,N-диаллил- α -кетоамидов в присутствии триэтиламина в ацетонитриле они получили 1-аллил-3-алкил-3-гидрокси-4-метил-2-пирролидоны с выходами от 7% до 30%.



Облучением N-метил-N-пропинил- α -кетоамидов в тех же условиях синтезированы 3-алкил-3-гидрокси-4-метилен-1-метил-2-пирролидоны с выходами до 50% [98].

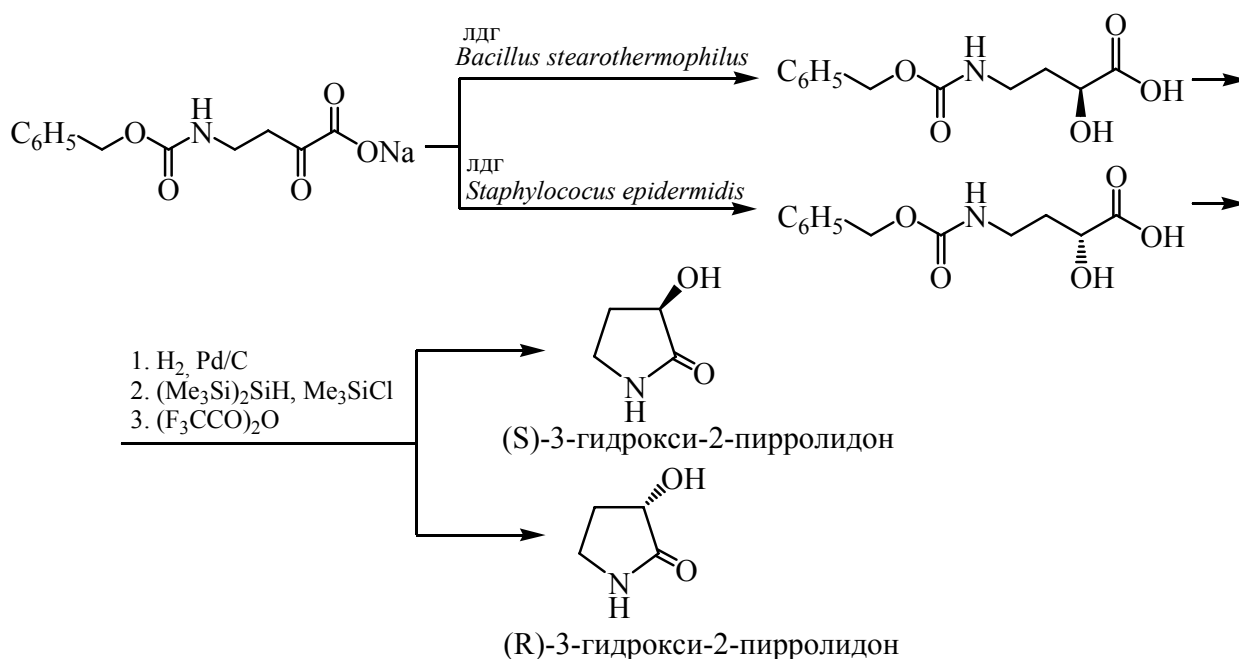


Своеобразный мультикомпонентный метод синтеза бициклических пирролидонов представлен в работе [99]. Исследуя электрохимические превращения СН-кислот (малононитрила, цианоуксусного, малонового эфира и др.) в функционально замещённые циклопропаны, авторы осуществили электрокаталитическую стереоселективную каскадную циклизацию ароматических альдегидов, малононитрила, малонового эфира и спирта (как растворителя и реагента) в присутствии бромида натрия и метилата натрия.



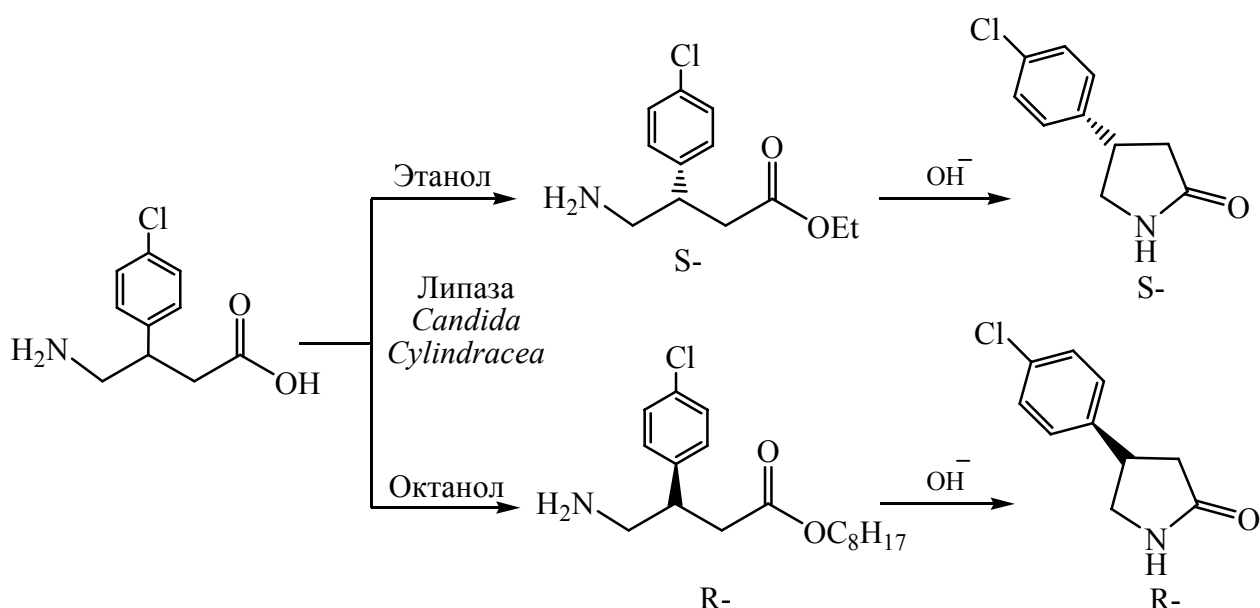
В результате мультикомпонентного синтеза были выделены бициклические пирролидоны в виде одного из двух возможных изомеров с выходом 50 - 70%. По мнению авторов, в разработанном ими синтезе используются недорогие реагенты, а методика проведения реакции и выделения продуктов проста и удобна.

В литературных источниках представлены различные многостадийные процессы получения оптически чистых лактамов с использованием ферментативных и хиральных катализаторов на определённых стадиях. Например, J. Bentley и др. осуществили энантиоселективный синтез (S)- и (R)-3-гидрокси-2-пирролидонов [100]. С этой целью они восстановили натриевую соль 4-бензилоксикарбониламино-2-оксобутановой кислоты лактатдегидрогеназой (ЛДГ), выделенной из клеток *Bacillus stearothermophilus*, до (S)-4-бензилоксикарбониламино-2-гидроксибутановой кислоты. Использование ЛДГ из клеток *Staphylococcus epidermidis* в аналогичных условиях приводит к получению R-изомера.



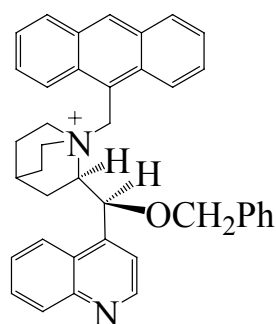
В результате гидрирования полученных изомеров на палладиевом катализаторе, последующей обработки триметилсилильными производными и ангидридом трифторуксусной кислоты получают (S)- и (R)-3-гидрокси-2-пирролидоны с выходами 70 и 72% соответственно.

Оптически чистые 4-*n*-хлорфенил-2-пирролидоны могут быть получены на основе 4-амино-3-*n*-хлорфенилбутановой кислоты (баклофена). Так, авторы работы [101] изучали каталитическую стереоселективную этерификацию баклофена под действием фермента липазы из микроорганизма *Candida cylindracea*. Они установили, что в реакции с низшими алифатическими спиртами (такими как этанол) в присутствии этого фермента преимущественно вступает S-изомер баклофена (ее 66%), в то время как R-изомер в большей степени реагирует с высшими алифатическими спиртами, такими как октанол (ее 77%). Полученные эфиры легко претерпевают циклизацию до соответствующих R- и S-лактамов [101].

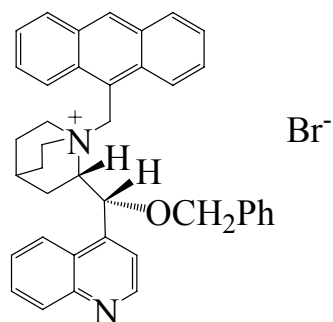


Таким образом, применение фермента липазы даёт возможность получать индивидуальные энантиомеры 4-*n*-хлорфенил-2-пирролидона.

Эти же R- и S-лактамы можно получить, используя хиральные катализаторы. Например, в результате энантиоселективного присоединения нитрометана к *n*-хлорбензальацетофенону в присутствии хиральных четвертичных аммонийных солей (модифицированных цинкониина и цинконидина) образуется хиральный нитрокетон [102].

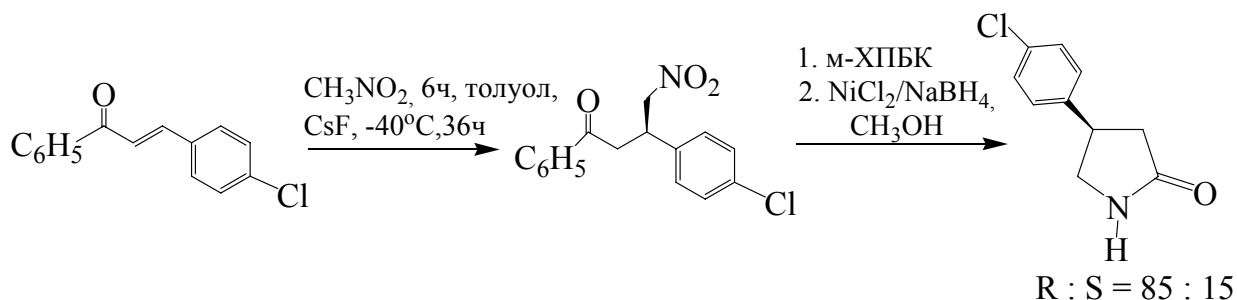


модифицированный цинкониин



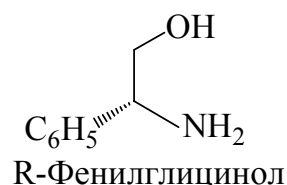
модифицированный цинконидин

Последующее его окисление *m*-хлорпербензойной кислотой (*m*-ХПБК) и восстановление промежуточного аддукта на катализаторе $\text{NiCl}_2\text{-NaBH}_4$ привело к образованию хирального 4-(4-хлорфенил)-2-пирролидона [102].

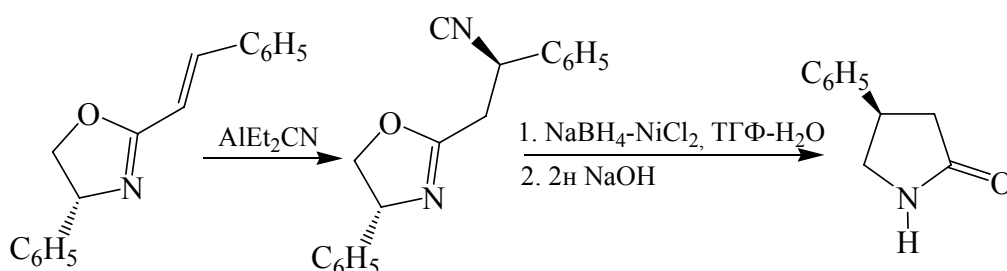


Причём, при использовании на стадии синтеза нитрокетона цинконинового катализатора, образуется R-изомер, а при проведении реакции в присутствии цинконидинового катализатора- S-изомер *n*-хлорфенилпирролидона.

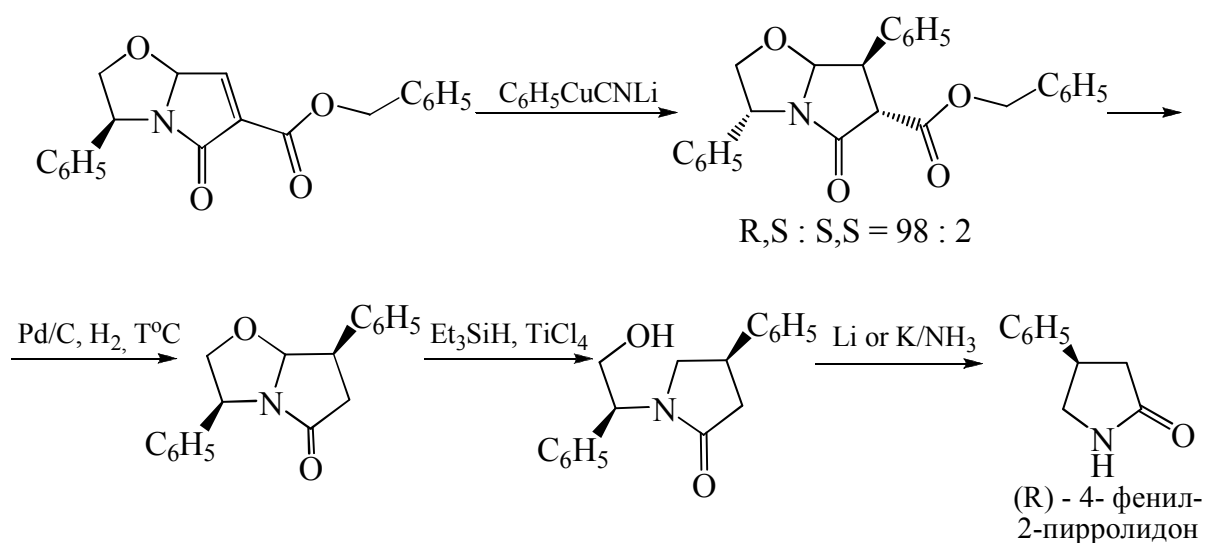
Удобными исходными соединениями для получения оптически чистых 2-пирролидонов являются различные оксазолины, содержащие хиральный остаток R- или S-фенилглицинола [103-106].



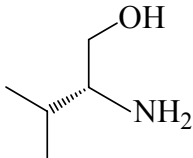
Описан [103] двухстадийный синтез R-4-фенил-2-пирролидона на основе конденсации замещённого оксазолина, содержащего фрагмент R-фенилглицинола, с нитридом диэтилалюминия, при этом, продукт присоединения образуется с оптической чистотой ~50%. Дальнейшее восстановление его и циклизация ведут к формированию лактамного цикла с оптической чистотой, соответствующей исходному соединению (~50%) [103].



Отметим, что в результате реакции производного оксазолинона, содержащего S-фенилглициноловый фрагмент, с PhCuCNLi образуется фенилзамещенный лактам с высокой степенью диастереоселективности – R, S : S, S = 98 : 2. Дальнейшие превращения его сопровождаются удалением фенилглицинолового фрагмента и приводят к образованию (R)-4-фенил-2-пирролидона [104].

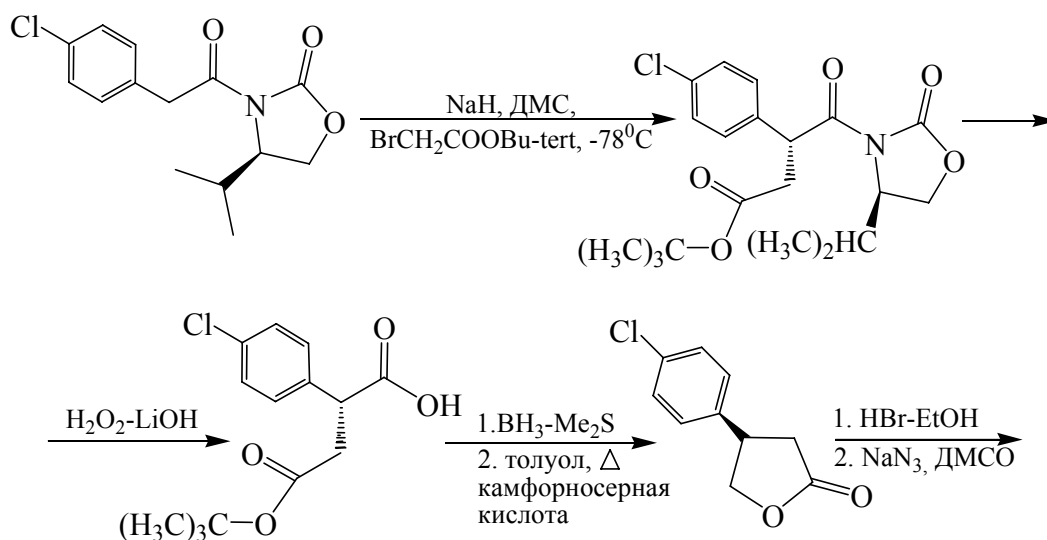


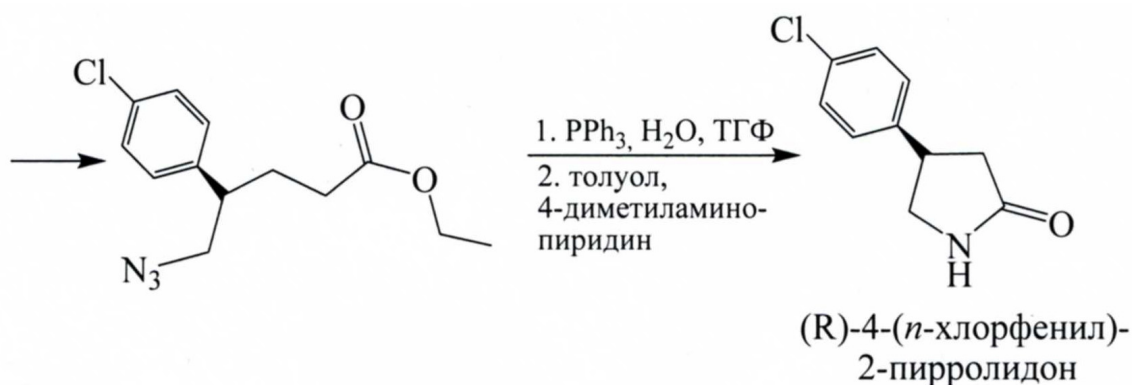
Разрабатывая метод синтеза R-(-)-баклофена, авторы работы [96] осуществили энантиоселективное алкилирование производного 4-*n*-хлорфенилуксусной кислоты, содержащего фрагмент R-валинола, трет-бутилбромацетатом в присутствии



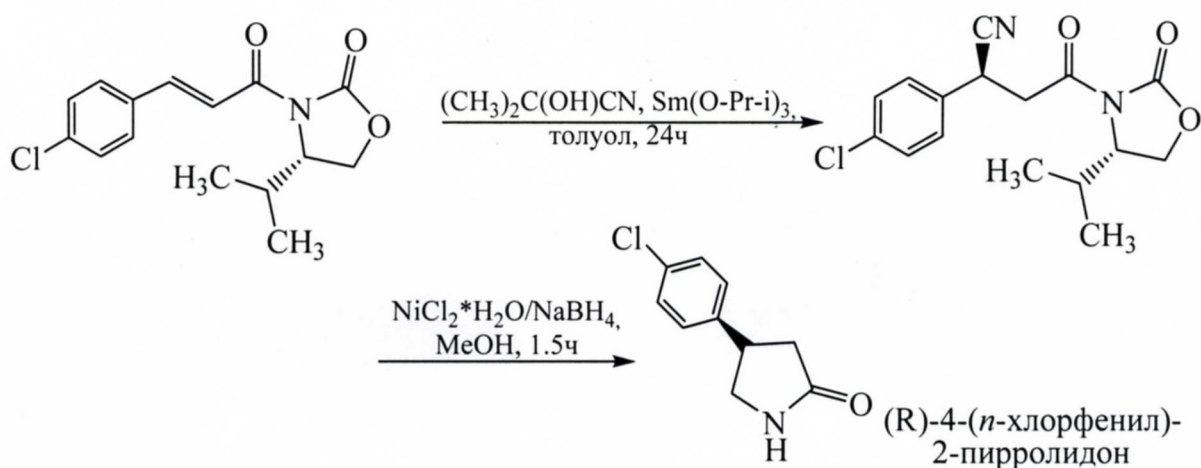
R-Валинол

гидрида натрия. В результате они получили продукт присоединения с высокой степенью оптической чистоты (смесь стереомеров > 95 : 5), цепь последующих превращений которого, в конечном итоге, приводит к синтезу (R)-4-(4-хлорфенил)-2-пирролидона [105].





Описан синтез оптически чистого (ее 99%) (R)-4-(4-хлорфенил)-2-пирролидона [106]. Стереоселективная реакция производного *n*-хлоркоричной кислоты, содержащего фрагмент S-валинола, с цианогидрином ацетона в присутствии катализатора [Sm(O-Pr-i)] и дальнейшее каталитическое восстановление полученного цианида приводят к (R)-4-(4-хлорфенил)-2-пирролидону с высокой степенью оптической чистоты [106].



Несмотря на то, что для приведенных в настоящем разделе стереоселективных способов синтеза замещённых лактама необходимо использование дорогостоящих ферментативных и хиральных катализаторов, эти методы остаются привлекательными, так как позволяют получать оригинальные целевые 2-пирролидоны с высокой степенью оптической чистоты. Эти соединения представляют самостоятельный интерес, а также являются весьма ценными прекурсорами в стереоселективном синтезе γ -аминокислот и других веществ, полезных в теоретическом и прикладном аспектах.

ГЛАВА 2

Химические превращения 2-пирролидона и его производных

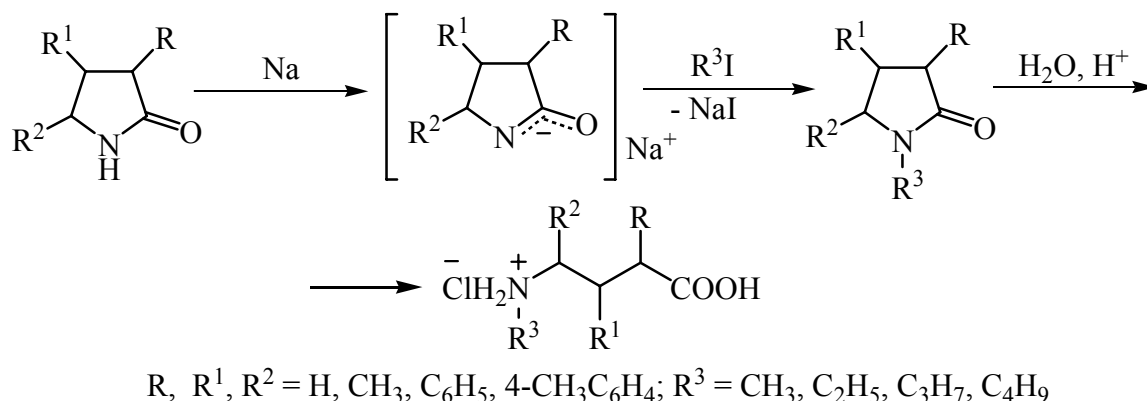
Изучению реакционной способности 2-пирролидона посвящено большое число оригинальных публикаций, причем значительная часть статей включает разработку на основе 2-пирролидона и его производных методов синтеза известных природных веществ и синтетических лекарственных препаратов. Повышенное внимание к химии этого гетероцикла, безусловно, связано с обнаружением в ряду его замещённых физиологически активных веществ [51, 107-111].

Описанные в литературе реакции, иллюстрирующие химическое поведение 2-пирролидона и некоторых его замещённых, систематизированы нами, главным образом, по типу применяемых реагентов.

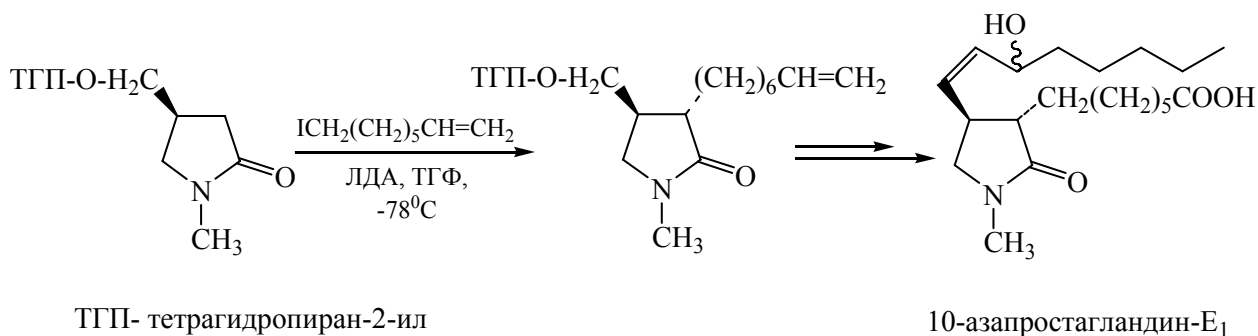
2.1. Реакции с галогеналканами и другими соединениями, содержащими галоген при насыщенном углеродном атоме

Прямое N-алкилирование 2-пирролидонов галогеналкилами имеет важное прикладное и теоретическое значение, так как позволяет получать ряды различных N-алкилзамещённых 2-пирролидонов для изыскания новых фармакологически активных веществ и изучения связи «структура вещества - биологическая активность». Систематические исследования в области химии 2-пирролидона, проводимые на кафедре органической химии РГПУ им. А.И. Герцена, привели к разработке удобного общего метода синтеза различных N-алкил-2-пирролидонов [66, 112]. Он заключается во взаимодействии натриевых солей алкил-, арилпирролидонов с избытком иодалкилов (метил-, этил-, пропил- и бутил-) в сухом бензоле при температуре 60 - 70°C. Выход продуктов N-алкилирования составляет 50 - 80%. В ряду синтезированных N-алкил-2-пирролидонов найдены вещества, обладающие психотропной активностью.

Кроме этого они использованы для получения N-алкил-4-аминобутановых кислот [112].



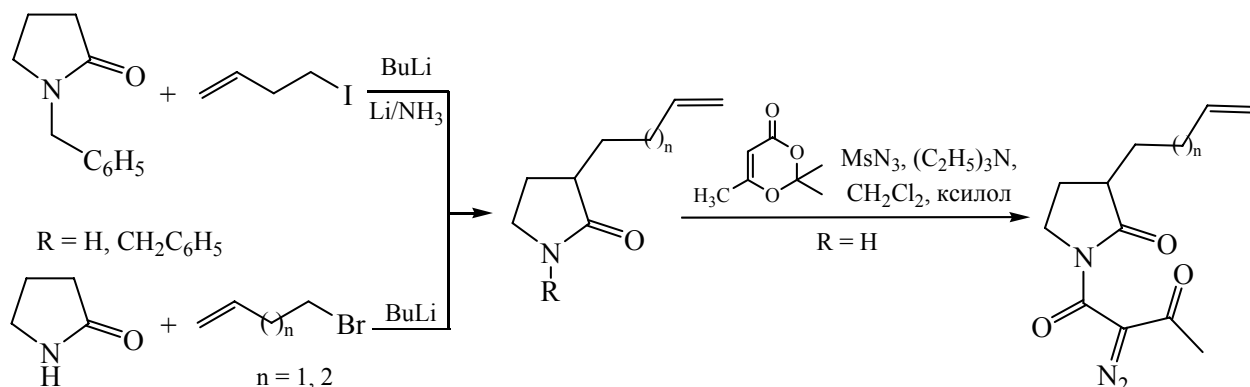
В 1980 году Р. Zoretic с соавторами [113] разработали способ получения алкалоида 10-азапростогландина-Е₁, центральной стадией которого явилось взаимодействие *транс*-4-(тетрагидропиран-2-ил)оксиметил-1-метил-2-пирролидона с 8-иод-1-октенем. Реакция протекала в тетрагидрофуране (ТГФ) в токе азота в присутствии литий диизопропиламида (ЛДА) при температуре -78°C. Выход продукта С³-алкилирования составил 75%.



Ряд последующих превращений полученного производного 2-пирролидона привели к синтезу целевого алкалоида – 10-азапростогландина Е₁.

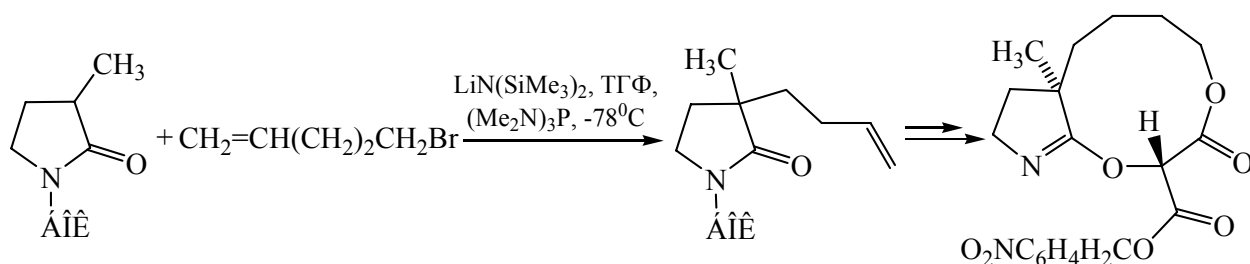
Другие авторы [114], изучая реакции межмолекулярного циклоприсоединения циклических диазоимидов, осуществили взаимодействие 1-бензил-2-пирролидона с 4-иод-1-бутеном, а также 2-пирролидона с 4-бром-1-бутеном и 5-бром-1-пентеном. Реакции проводили в тетрагидрофуране в присутствии бутиллития (BuLi) при температуре -78°C. N-Замещённый и N-незамещённый

2-пирролидоны образовывали продукты C^3 -алкилирования с выходами от 21 до 91%.



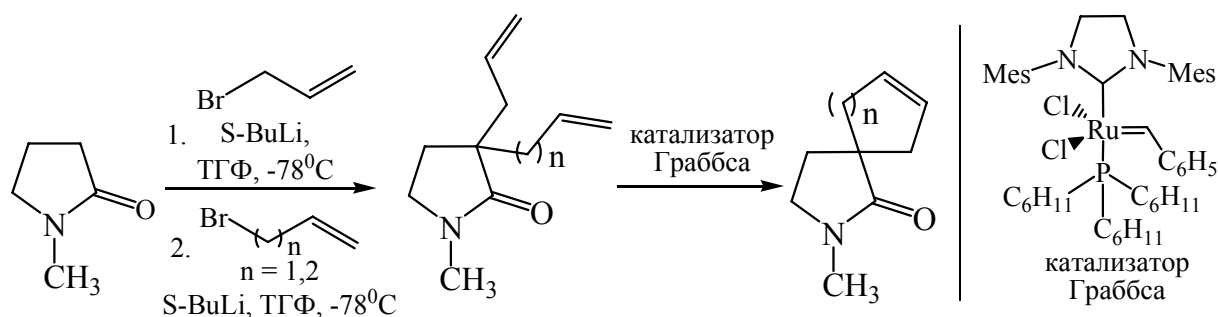
Последующее кипячение полученных N-незамещённых 2-пирролидонов в присутствии 2,2,6-триметил-4Н-1,3-диоксен-4-она в ксилоле и обработка метилсульфонилазидом (MsN_3) привели к соответствующим продуктам N-ацилирования – пирролидонсодержащим диазобутандионам (выходы до 88%).

Разрабатывая способ получения бициклического иминоэфира – аналога вещества, используемого для связывания белка пенициллина, авторы работы [115] провели реакцию N-БОК-3-метил-2-пирролидона с 5-бром-1-пентеном в присутствии каталитических количеств гексаметилдисилиламида лития $[\text{LiN}(\text{SiMe}_3)_2]$ и гексаметилфосфортриамида $[(\text{Me}_2\text{N})_3\text{P}]$ при температуре -78°C ; в качестве растворителя использовали ТГФ. Продукт C^3 -алкилирования выделен в виде маслообразного вещества с выходом 63%, его последующие многостадийные превращения позволили получить целевой бициклический иминоэфир. Структура полученного соединения была подтверждена данными рентгеноструктурного анализа [115].

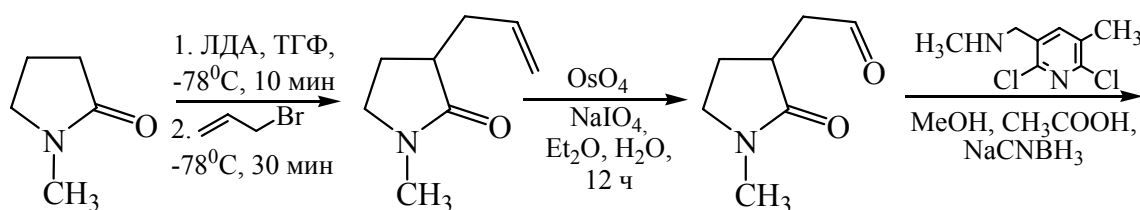
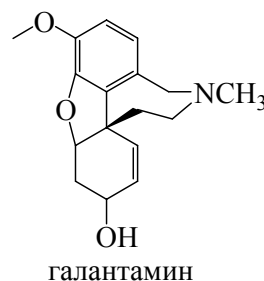


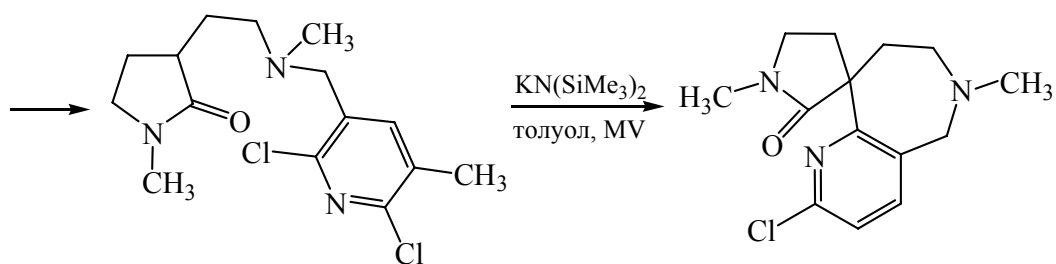
Описано использование 1-метил-2-пирролидона и для получения никотиновых лигандов, входящих в состав ключевых элементов, ассоциированных с никотиновым ацетилхолиновым рецептором [116]. С. Kocharit с соавторами [116] при проведении ступенчатого алкилирования 1-метил-2-пирролидона 4-бром-1-пропеном и 4-бром-1-бутеном в присутствии S-BuLi в ТГФ получили соответствующий 3,3-дизамещенный 2-пирролидон.

Последующее кипячение C³-аддуктов в толуоле в присутствии катализатора Граббса привело к образованию спироциклических систем с выходами 70-80%.



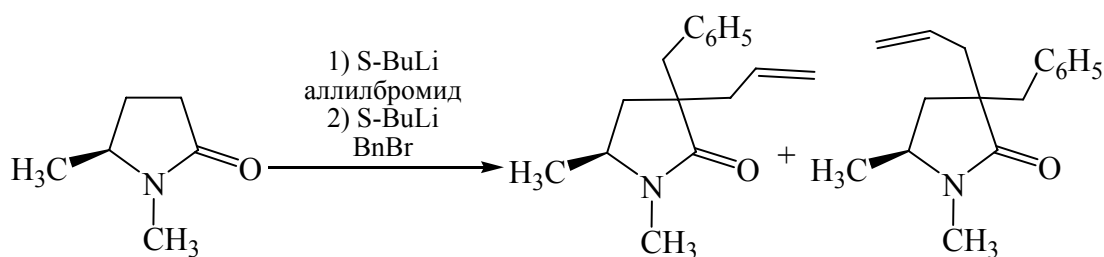
Описан интересный пример использования 1-метил-2-пирролидона для синтеза спироциклических пиридоазепинов. Так, S. Vanlaer с соавторами [117] разработали способ получения аналога алкалоида галантамина – ингибитора ацетилхолинэстеразы. Ключевой стадией этого процесса является алкилирование 1-метил-2-пирролидона аллилбромидом. Реакция протекала в ТГФ в присутствии ЛДА при температуре -78°C в течение 30 мин. 1-Метил-3-(2-пропен-1-ил)-2-пирролидон выделен с высоким выходом (97%). Ряд последующих превращений, представленных на схеме, привели к целевому пиридоазепину. Строение всех полученных веществ подтверждено авторами работы [117] методами спектроскопии ЯМР и рентгеноструктурного анализа.



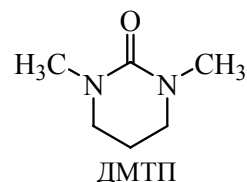


Стереоселективное алкилирование 1,5-диметил-2-пирролидона метил-, бензил- и аллилбромидами в тетрагидрофуране в присутствии *s*-бутиллития при температуре -78°C привело к продуктам C^3 -алкилирования с выходами до 95% и высокой степенью стереоселективности [118, 119].

А. Meyers с соавторами [119] экспериментально и с помощью квантовохимических расчетов показали, что направление *экзо*- или *эндо*-алкилирования енолят-лактамов зависит от особенностей электронного и пространственного строения реагентов.



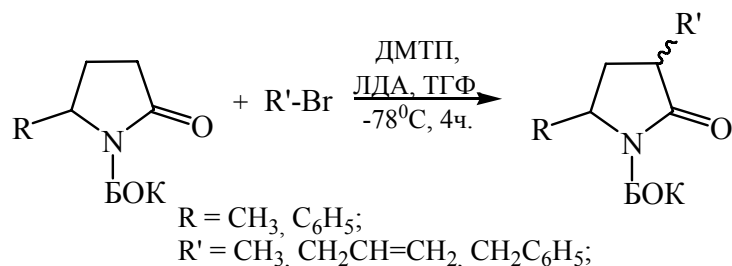
Авторы рекомендуют использовать результаты исследования в целенаправленном асимметрическом синтезе кетонов, кислот и пирролидинов.



А. Maldaner и R. Pilli [120] осуществили стереоселективное алкилирование *N*-БОК-5-метил- и 5-фенил-2-пирролидонов метил-, аллил- и бензилбромидами в присутствии ЛДА и 1,3-диметилтетрагидро-2-пиримидинона (ДМТП) в ТГФ при температуре -78°C в течение 4 часов. 3,5-Дизамещённые-*N*-БОК-2-пирролидоны получались с выходами 52-83%, при этом соотношение изомеров *транс* : *цис* менялось от 58 : 42 до 99 : 1.

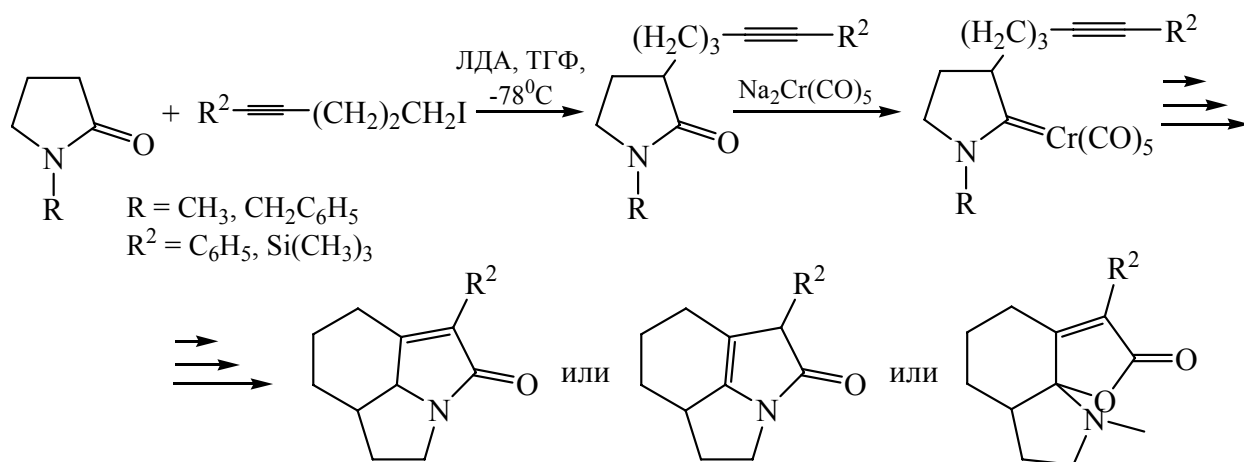
R	R'	<i>транс</i>	<i>цис</i>
Me	Me	58	42
C ₆ H ₅	Me	86	14
Me	allyl	95	5
C ₆ H ₅	allyl	95	5
Me	Bn	95	5

По мнению авторов, предпочтительное образование *транс*- или *цис*-изомеров зависит от размера заместителей (R) при C⁵-атоме пирролидинового цикла.

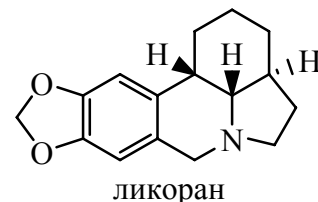


Строение дизамещённых *цис*-, *транс*-2-пирролидонов подтверждено ими методами ЯМР ¹H и ¹³C спектроскопии с использованием гетероядерных экспериментов.

Алкилирование 1-метил- и 1-бензил-2-пирролидонов йодалками в ТГФ осуществлялось в присутствии ЛДА при температуре -78°C и приводило к продуктам C³-алкилирования с выходами до 69% [121].

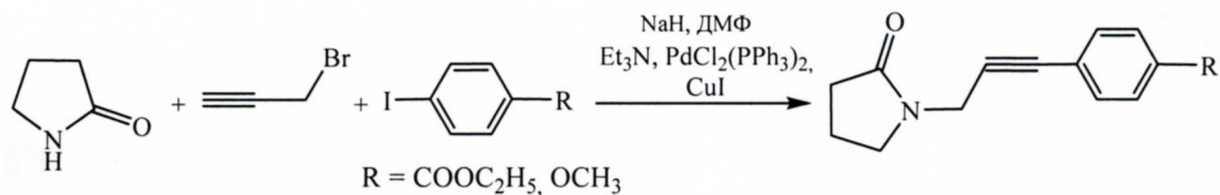


Полученные C³-замещённые 2-пирролидоны использовались для синтеза производных алкалоида ликорана.

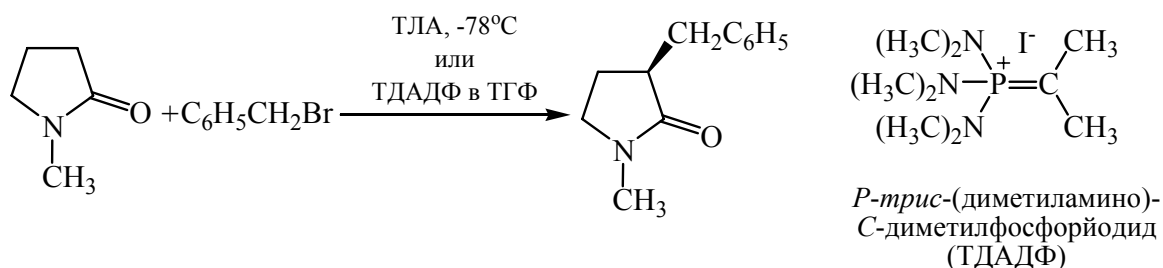
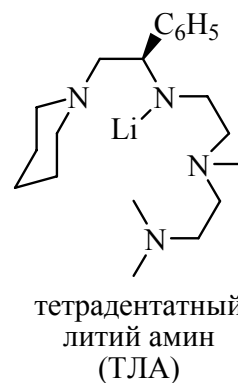


Авторы работы [122] провели трехкомпонентную одностадийную реакцию 2-пирролидона, бромацетилена и йодарена в диметилформамиде (ДМФА) в присутствии гидрида натрия, триэтиламина, йодида меди и комплекса ди(трифенилфосфин)дихлоропалладия. В результате были

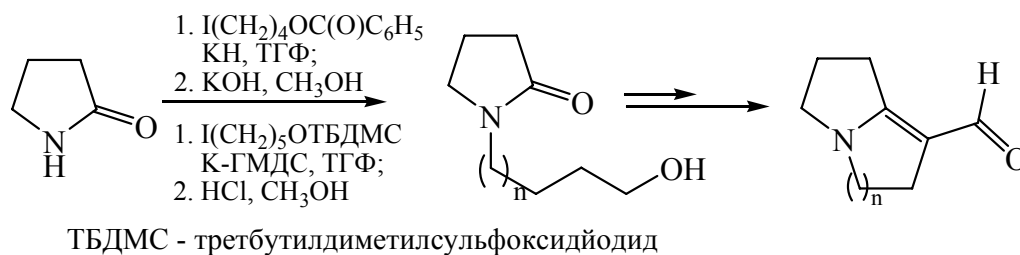
выделены соответствующие *N*-замещённые 2-пирролидона (выходы до 82%), которые использовались для получения ингибиторов ряда энзимов.



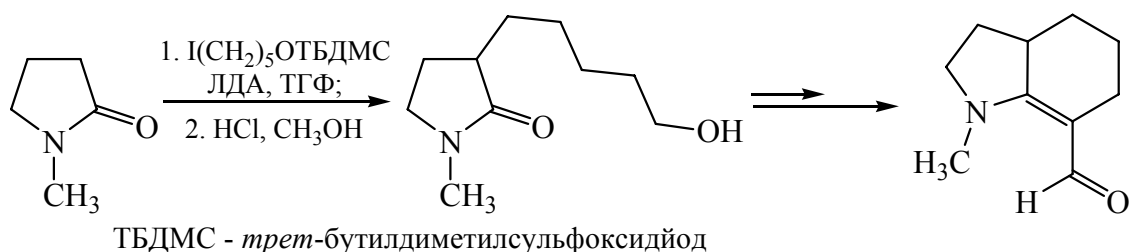
Оригинальные условия взаимодействия 1-метил-2-пирролидона с бензилбромидом приведены в работах [123, 124]. Реакция протекала в присутствии тетрадентатного литий амина (ТЛА) и литий бромида в бензоле при -78°C и завершалась образованием 3-бензил-1-метил-2-пирролидона с выходом 68% [123]. Аналогичный продукт с выходом 50% выделен при использовании в качестве основания *P*-трис-(диметиламино)-*C*-диметилфосфония (ТДАДФ) и растворителя ТГФ [124].



Интересные условия алкилирования 2-пирролидона предложены авторами статьи [125]. Реакция 2-пирролидона с 4-йодбутиловым эфиром бензойной кислоты протекала в присутствии гидроксида калия, а взаимодействие с *трет*-бутилдиметилсульфоксидйодпентаном потребовало использования в качестве катализатора калий гексаметилдисилиламида (К-ГМДС). В обоих примерах в качестве растворителя применяли тетрагидрофуран, реакции завершались образованием продуктов *N*-алкилирования с выходами до 92%.



Эти же авторы [125] осуществили алкилирование 1-метил-2-пирролидона *трет*-бутилдиметилсульфоксидйодпентаном в тетрагидрофуране в присутствии катализатора литийдиизопропиламида. В этом случае они получили C^3 -аддукт с выходом 92%.



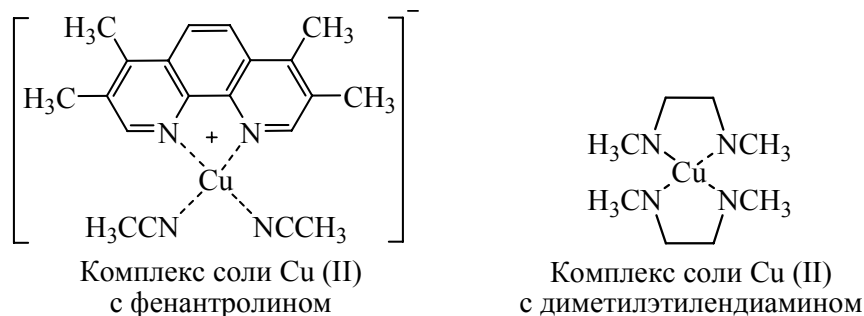
Последующие превращения полученных N- и C^3 -продуктов алкилирования позволили получить целевые гетероциклические системы – структурные блоки синтезируемых алкалоидов [125].

Таким образом, приведенные данные показывают, что алкилирование 2-пирролидонов галогеналканами и другими соединениями, содержащими галоген при насыщенном углеродном атоме, протекает в присутствии литийорганических соединений, причём N-замещённые 2-пирролидоны реагируют преимущественно по C^3 -углеродному атому, а N-незамещённые – по атому азота пирролидинового цикла.

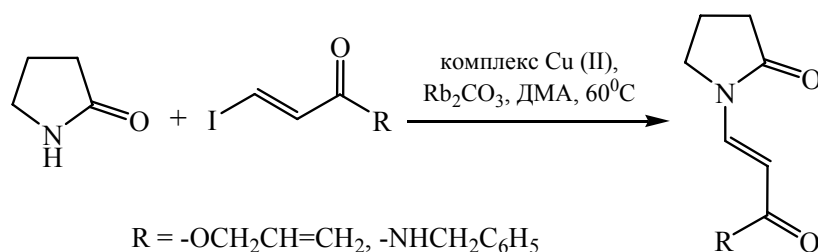
2.2. Реакции с галогеналканами и галогеналкинами

Разрабатывая методы получения антибиотика CJ-15,801 и его аналогов, С. Нап с соавторами [126] изучали реакции алкенилирования линейных и циклических амидов, в том числе и 2-пирролидона, йодакрилатами. Взаимодействие 2-пирролидона с виниловым эфиром и бензиламидом 3-йодакриловой кислоты протекало в присутствии каталитических количеств медного комплекса $[Cu(CH_3CN)_4PF_6]$ с лигандом фенантролином] и карбоната

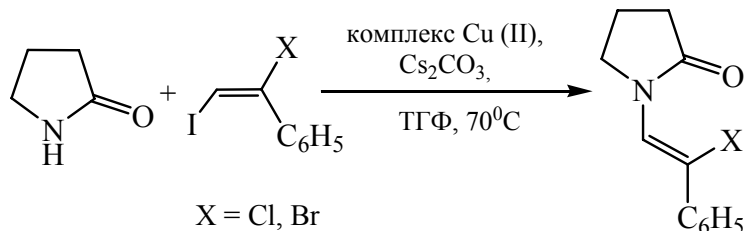
рубидия в *N,N*-диметиланилине (ДМА) в течение 12 часов при температуре 60°C.



Выходы продуктов N-алкенилирования составили 92 и 72% соответственно.

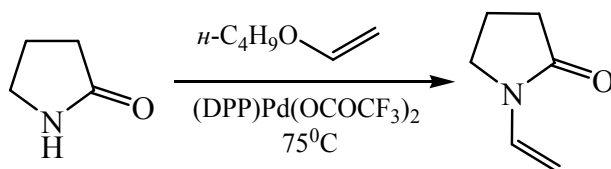


Описан ещё один пример использования медных катализаторов в подобных реакциях, а именно, взаимодействие 2-пирролидона с галогенстиролами; это одна из стадий синтеза алкалоида чартеллина [127]. Авторы осуществили реакцию 2-пирролидона с 2-йод-1-хлор- и 1-бром-1-фенилэтенами в присутствии йодида меди, карбоната цезия и *N,N'*-диметилэтилендиамина (ДМДА) в тетрагидрофуране при температуре 70°C [127]. В результате ими выделены продукты алкенилирования с выходами 92 и 60% соответственно.



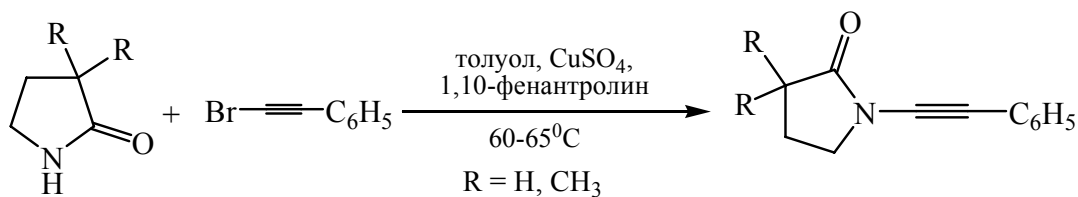
По данным работы [128] вместо галогенвинилов в качестве алкенилирующего агента в реакциях с 2-пирролидоном можно использовать винилбутиловый эфир, но в этом случае успешное протекание реакции достигается в присутствии палладийсодержащего катализатора – (4,7-дифенил-1,10-

фенантролин)палладия-3-фторацетата [(DPP)Pd(OCOCF₃)] при 75°C в течение трёх часов. Продукт алкенилирования по атому азота получен с высоким выходом (89%) [128].



По мнению авторов, это взаимодействие протекает по типу реакций межмолекулярного кросс-сочетания. В статье приводится общая схема механизма таких реакций в присутствии Pd (II)-катализаторов.

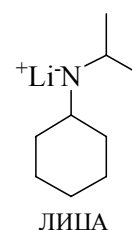
Реакции 2-пирролидона и 3,3-диметил-2-пирролидона с 1-бром-2-фенилэтином в толуоле в присутствии сульфата меди и 1,10-фенантролина при температуре 60-65°C привели к продуктам N-алкинилирования; их выходы составляли 58 и 38% соответственно [129].



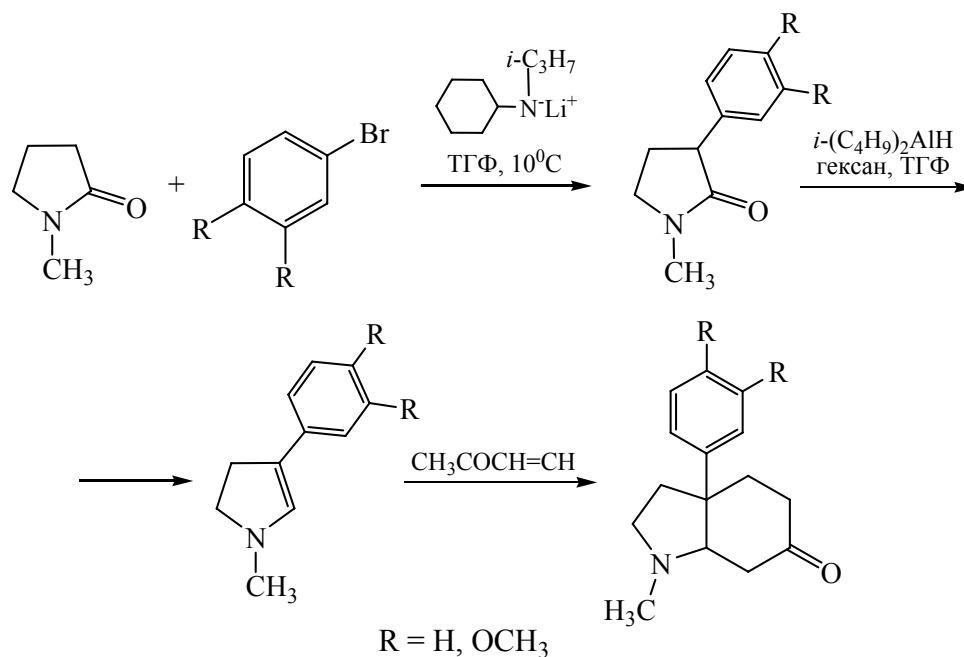
Отметим, что несмотря на то, что взаимодействие 2-пирролидонов с производными галогеналкенов и -алкинов протекает в присутствии дорогостоящих комплексных катализаторов меди (II) и оснований, они продолжают использоваться как базовые реакции в синтезе антибиотиков и аналогов некоторых алкалоидов.

2.3. Реакции с галогенаренами и их гетероароматическими аналогами

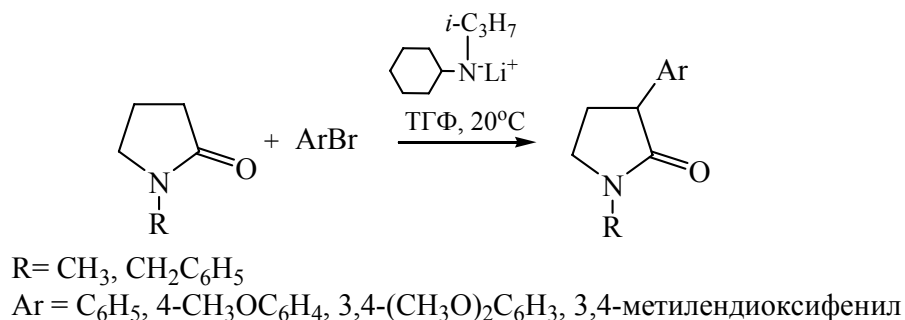
Имеющиеся в литературе сведения о реакциях производных 2-пирролидона с галогенаренами связаны, в основном, с синтезом структурных аналогов биологически активных веществ. Так, S. Kochhar и H.W. Pinnick [130] осуществили взаимодействие 1-метил-2-пирролидона с бромбензолом и 3,4-диметокси-1-бромбензолом.



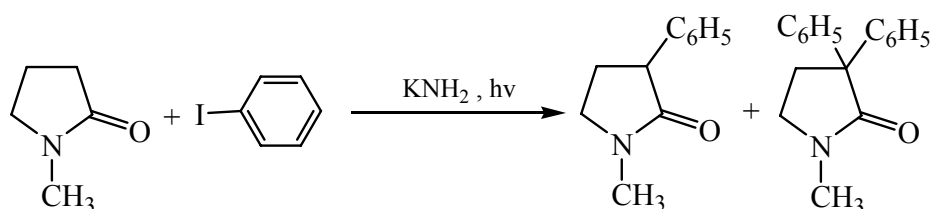
Реакции протекали в две стадии. Вначале в присутствии литий N-изопропил-N-циклогексиламина (ЛИЦА) в ТГФ при температуре -78°C получали анион 1-метил-2-пирролидона, затем при действии бромбензола при 10°C выделяли 1-метил-3-арил-2-пирролидоны с выходами до 40%. Полученные продукты C^3 -арилирования были использованы авторами [130] для синтеза алкалоидов десдиметоксимезембрина и мезембрина, обладающих психоактивными свойствами.



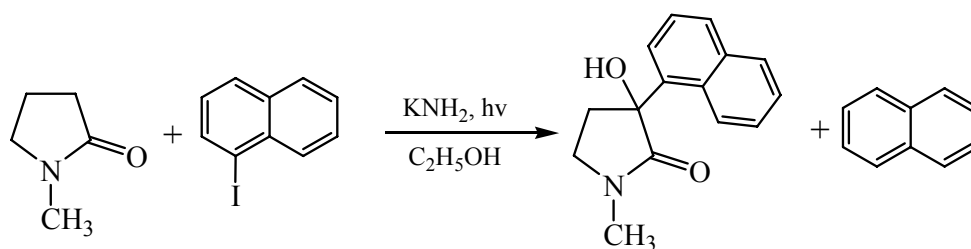
Позднее эти же авторы в соавторстве с другими химиками расширили ряд целевых 3-арил-2-пирролидонов [131]. По их мнению реакции арилирования 1-метил- и 1-бензил-2-пирролидонов бромаренами в присутствии ЛИЦА в тетрагидрофуране при температуре 20°C идут по механизму нуклеофильного присоединения-отщепления. Продукты арилирования выделены с выходами от 16 до 50% [131]. Этот путь синтеза 3-арил-2-пирролидонов является основной стадией получения алкалоида мезембрина и его аналогов.



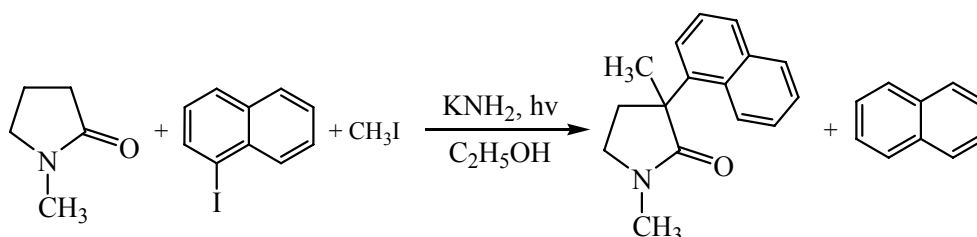
R. Alonso и соавторы [132], изучая реакционную способность енолят-ионов N,N-диалкиламидов, осуществили арилирование енолят-иона 1-метил-2-пирролидона галогенаренами при облучении. Авторы считают, что эти реакции протекают по механизму радикального нуклеофильного замещения $S_{RN}1$. Енолят-анион они получали при взаимодействии 1-метил-2-пирролидона с амидом калия в жидком аммиаке, последующее арилирование галогенаренами осуществляли при облучении реакционной массы в течение одного часа. Например, при взаимодействии енолят-аниона пирролидона с йодбензолом авторы работы [132] получили смесь 1-метил-3-фенил- и 1-метил-3,3-дифенил-2-пирролидонов с выходами 60 и 7% соответственно.



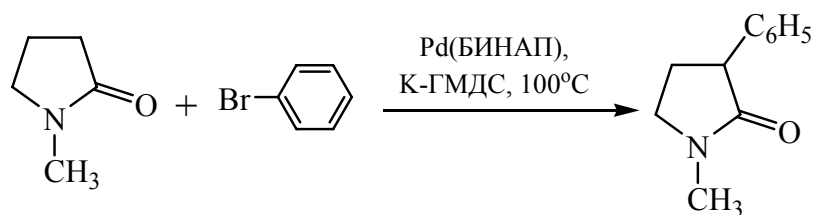
Реакция енолят-иона пирролидона с йодистым нафтилом в аналогичных условиях неожиданно сопровождалась окислением продукта замещения и привела к выделению 1-метил-3-гидрокси-3-(1-нафтил)-2-пирролидона (37%) в смеси с нафталином (40%).



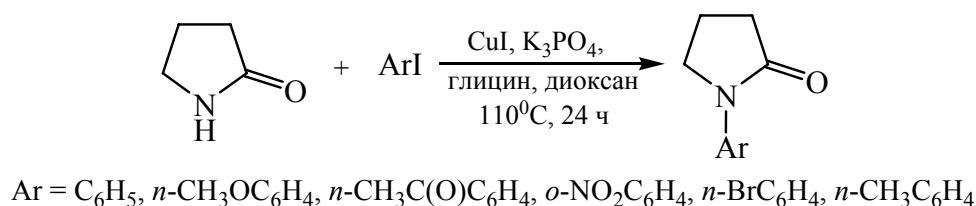
Отметим, что осуществление этой реакции со смесью йодистого нафтила и йодистого метила позволило получить 1,3-диметил-3-(1-нафтил)-2-пирролидон с выходом 40% [132].



Взаимодействие 1-метил-2-пирролидона с бромбензолом может успешно протекать не только в указанных выше условиях, но и в присутствии палладиевого катализатора с органическими лигандами [2,2'-бис-(дифенилфосфина)-1,1'-бинафтила (БИНАП) и калия гексаметилдисилазида (К-ГМДС)] при 100°C в среде диоксана. Выход продукта *моно*-замещения составлял 49% [133].

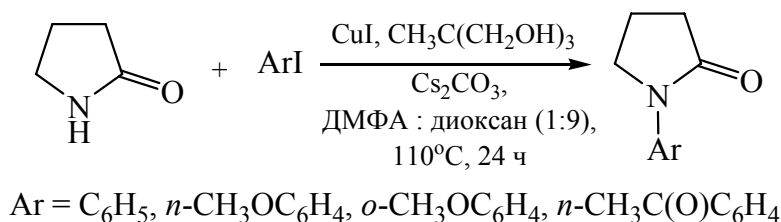


W. Deng с соавторами [134] в подобных реакциях арилирования лактамов использовали йодид меди как катализатор, α -аминокислоты как лиганды и фосфат калия как основание. В частности, они осуществили взаимодействие 2-пирролидона с йодбензолом и его *орто*- и *пара*-замещёнными в диоксане, в присутствии йодида меди, глицина (или *L*-аргинина, β -аланина) и фосфата калия, при 110°C в течение 24 часов; в результате были выделены продукты N-арилирования – 1-арил-2-пирролидоны с высокими (93-98%) выходами.



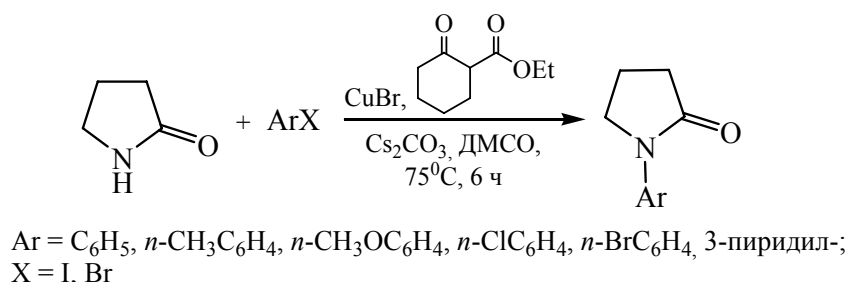
В литературе приведены результаты изучения влияния 1,1,1-трис(гидроксиметил)этана на эффективность катализируемых медью (I) реакций арилийодидов с амидами, в том числе с 2-пирролидоном [135]. Установлено, что этот тройной лиганд играет ключевую роль в таких взаимодействиях. Изучение процесса N-арилирования 2-пирролидона йодарилами позволило разработать оптимальные условия его проведения: соотношение реагентов арилийодид (1.0 ммоль) : амид (1.2 ммоль), в качестве растворителя использовали смесь ДМФА : диоксан (1:9), катализатор йодид меди (10 моль%),

лиганд (10 моль%), основание карбонат цезия (2.0 ммоль); температура 110°C и время реакции 24 часа. В таких условиях получена серия 1-арил-2-пирролидонов с выходами от 73 до 98%.



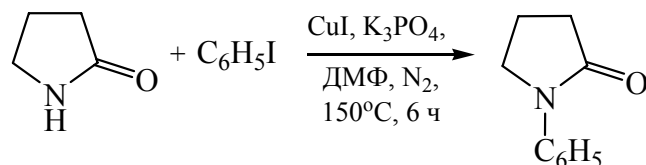
Авторы работы [135] отмечают, что недорогой и коммерчески доступный 1,1,1-трис(гидроксиметил)этан можно использовать как эффективный лиганд в реакциях арильодидов с амидами, фенолами и тиолами для получения ряда важных продуктов в фармацевтике.

Позднее другие авторы [136] установили, что этил-2-оксоциклогексилкарбоксилат также является эффективным и доступным лигандом в реакциях арилирования амидов, фенолов и тиолов, катализируемых медью (I). В результате проведенного исследования ими разработан оптимальный способ арилирования 2-пирролидона арильодидами в присутствии бромида меди, лиганда этил-2-оксоциклогексилкарбоксилата и основания карбоната цезия в диметилсульфоксиде при 75°C в течение 6 часов. Целевые продукты – 1-арил-2-пирролидоны выделены с выходами от 76 до 96%.

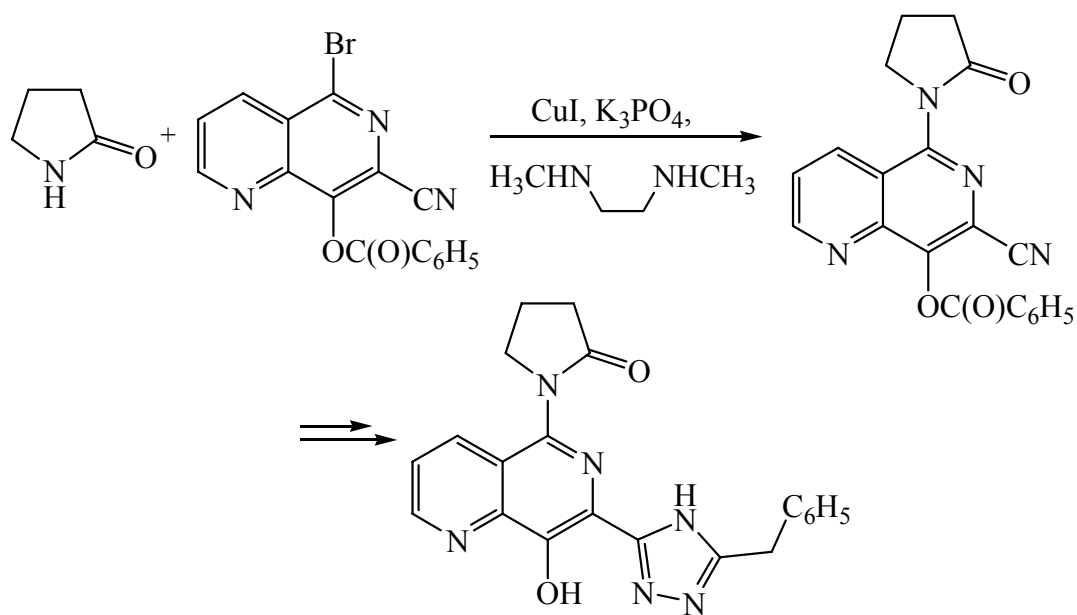


Отметим, что реакции арилирования 2-пирролидонов в присутствии медных катализаторов могут быть проведены и в отсутствие органических лигандов. Например, авторам работы [137] удалось осуществить взаимодействие 2-пирролидона с йодбензолом в присутствии солей меди и фосфата ка-

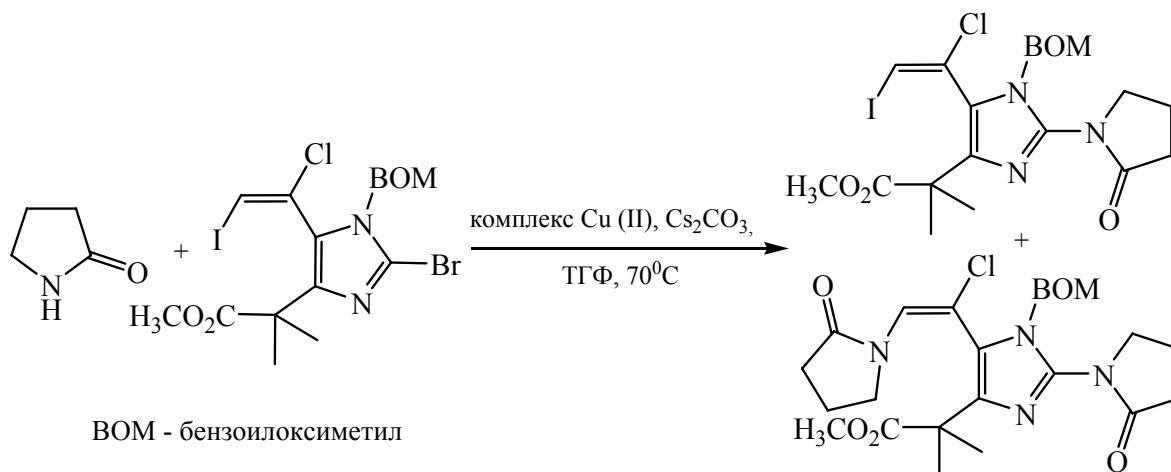
лия, в диметилформамиде при температуре 150°C в течение 6 ч и в атмосфере азота. Выход 1-фенил-2-пирролидона составил 89%.



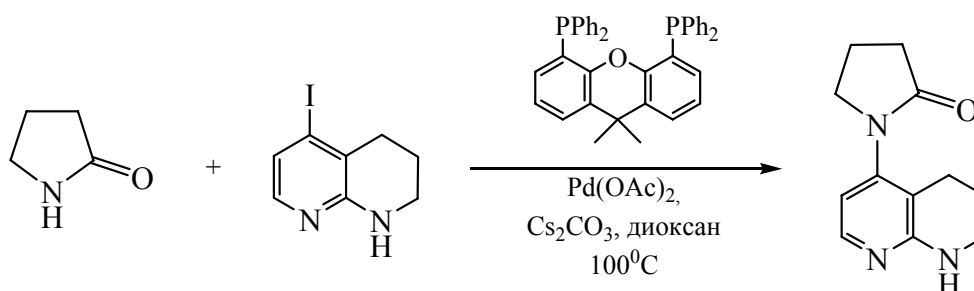
В патентной литературе [138] описан способ получения препарата для лечения ВИЧ-инфицированных людей. Взаимодействие 2-пирролидона с предварительно полученным 8-(бензоилокси)-5-бром-1,6-нафтиридин-7-карбонитрилом протекало в присутствии йодида меди (I), фосфата калия и *N,N'*-диметилэтилендиамина при кипячении реакционной смеси в толуоле в течение 6 часов; выход продукта N-арилирования 53%. Ряд дальнейших превращений приводили к целевому соединению.



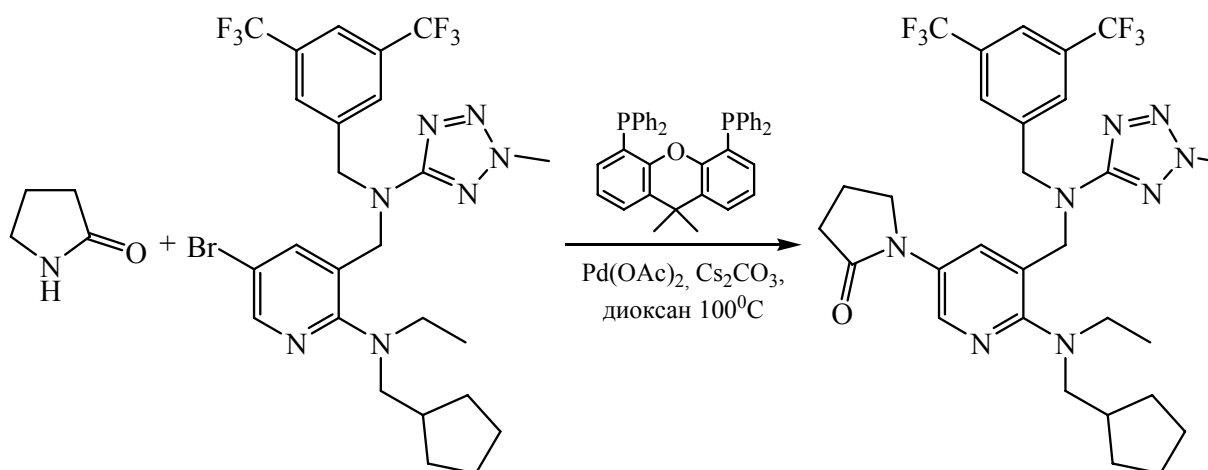
В результате взаимодействия 2-пирролидона с замещёнными 2-бромимидазола в присутствии медного катализатора и карбоната цезия в тетрагидрофуране при 70°C получена смесь продуктов моно- и бис-замещения (выходы 47 и 10% соответственно) [127].



Н. Nguyen с соавторами [139], разрабатывая способы получения новых ингибиторов ферментов киназ, осуществили реакцию 2-пирролидона с йодистым тетрагидронафтиридином. Процесс протекал при кипячении 2-пирролидона в диоксане в присутствии ацетата палладия, лиганда ксантафоса [4,5-бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантен] и карбоната цезия; в результате получен N-замещённый 2-пирролидон с выходом 62%.



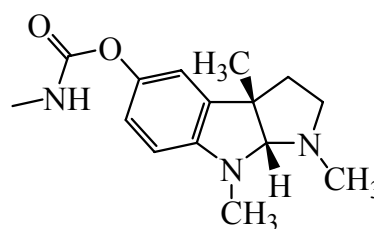
В международном патенте [140] описан протекающий в аналогичных условиях [139] синтез сложной пирролидонсодержащей структуры – 1-[5-{[(3,5-бистрифторметилбензил)-(2-метил-2Н-тетразол-5-ил)амино]метил}-6-(циклопентилметилэтиламино)пиридин-3-ил]-2-пирролидона (выход 9%), который является ингибитором холестерина транспортных белков (СЕТР - cholesterylester transfer protein).



Итак, анализ литературы свидетельствует, что использование солей меди или палладия в сочетании с различными органическими лигандами (глицин, трипол, этиловый эфир 2-оксоциклогексанкарбоновой кислоты, ксантифос) и основанием [карбонат цезия, соли лития или амид калия (при облучении)] позволяет успешно проводить реакции 2-пирролидонов с галогенаренами и получать прекурсоры для синтеза ряда целевых биологически активных веществ.

2.4. Реакции с ароматическими и гетероароматическими системами, не содержащими галоген

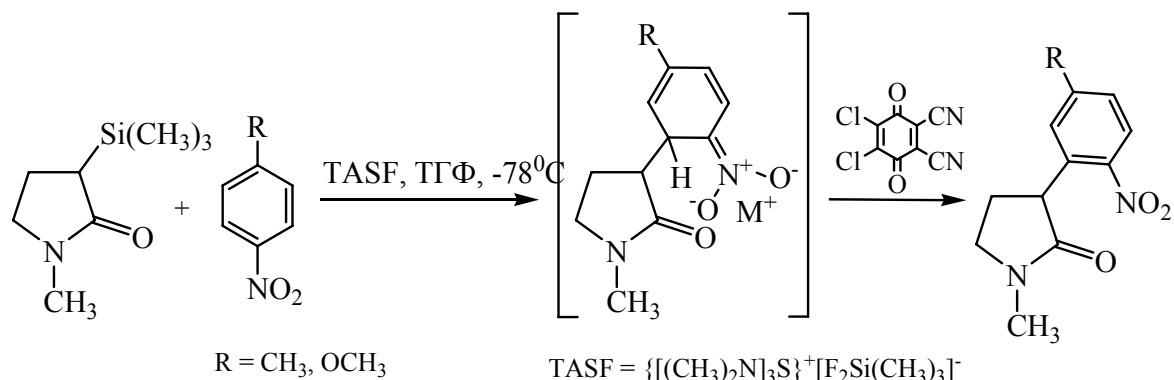
Р. Rege с соавторами [141] разработали эффективный общий метод получения алкалоида *dl*-физостигмина и его аналогов. *l*-Физостигмин используется в медицине для лечения глаукомы и нарушений памяти у пациентов с болезнью Альцгеймера. Центральной реакцией этого метода является взаимодействие 1-метил-3-(триметилсилил)-2-пирролидона с *n*-нитроанизолом или *n*-нитротолуолом,



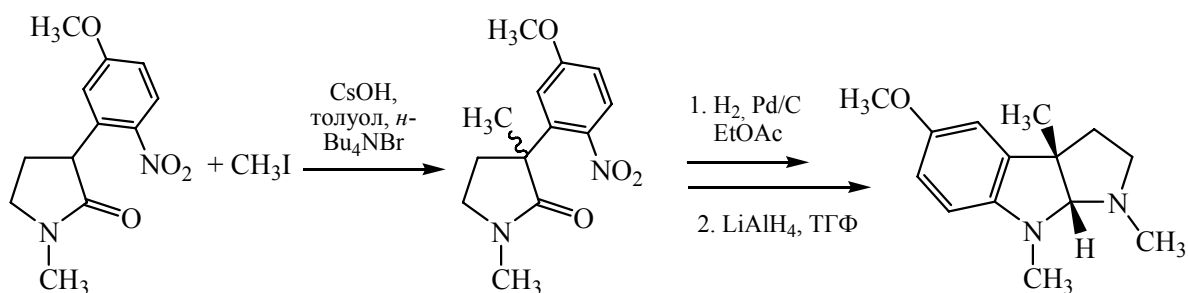
Физостигмин

протекающее по типу реакции викариозного нуклеофильного замещения (VNS). Авторы разработали оптимальные условия проведения этой реакции: двукратный избыток пирролидона, использование в качестве растворителя ТГФ, температура -78°C , присутствие в реакционной смеси *трис*-(диметиламино)сульфанилдифторотриметилсила (TASF), а также дихлор-

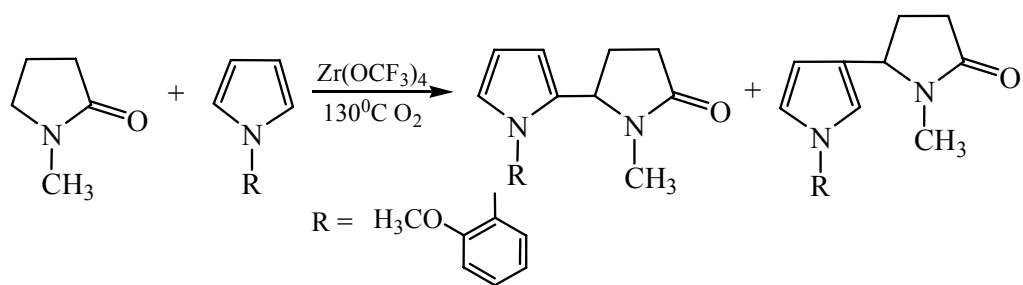
дициано-*p*-бензохинона (ДДХ) в качестве окислителя. Выходы C³-продуктов составили 85 и 11% соответственно.



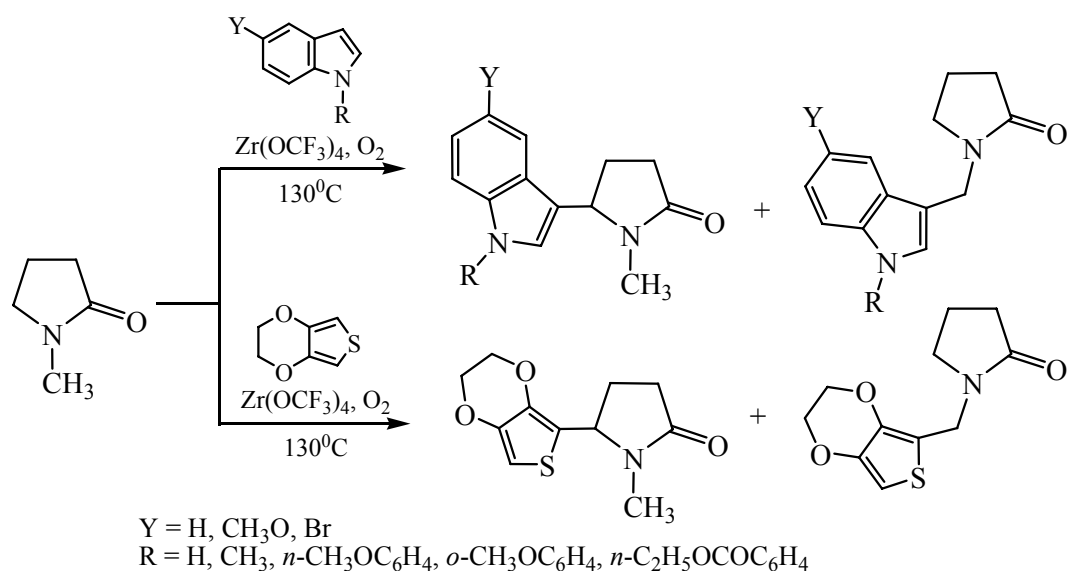
Метилирование полученного 1-метил-3-(5'-метокси-2'-нитрофенил)-2-пирролидона метилйодидом в условиях межфазного катализа в присутствии гидроксида цезия и бутиламинобромид в толуоле позволило выделить 1,3-диметил-3-(5'-метокси-2'-нитрофенил)-2-пирролидон с выходом 95%. Его структура подтверждена авторами данными РСА. Последующие восстановление нитрогруппы и внутримолекулярная циклизация продукта гидрирования привели к целевому веществу – аналогу физостигмина [141].



Изучены особенности взаимодействия 1-метил-2-пирролидона с такими гетероароматическими системами, как замещённые пиррола, индола и тиюфена [142]. Установлено, что эти реакции протекают в атмосфере кислорода при 130°C в течение 10 часов в присутствии циркониевого катализатора [Zr(OCF₃)₄] (он образует смешанно-лигандные комплексные соединения с реагирующими веществами) и заканчиваются образованием, в основном, продуктов замещения по C⁵-атому пирролидинового цикла.



В этой же работе [142] сообщается, что в аналогичных реакциях 1-метил-2-пирролидона с замещёнными индола и тиюфена выделены как продукты по C^5 -углеродному атому, так и по N-метильной группе пирролидинового цикла.

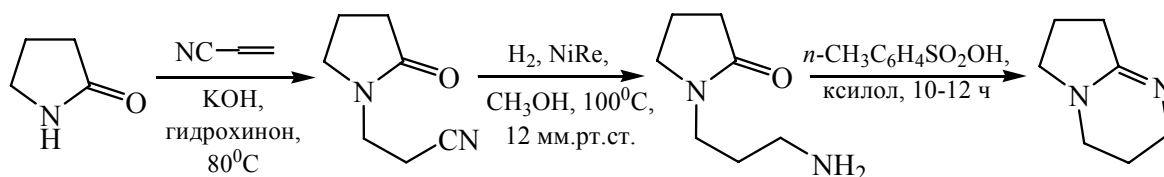


Авторы не обсуждают механизм реакции и не приводят спектральные характеристики полученных веществ [142], однако можно предположить, что рассматриваемые процессы протекают по радикальному механизму (присутствие кислорода) и образуют, главным образом, продукты по C^5 -атому пирролидинового кольца.

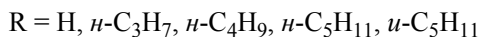
Итак, реакции 2-пирролидонов с ароматическими и гетероароматическими системами занимают важное место в химии 2-пирролидонов. Они протекают в присутствии цезиевого или циркониевого катализатора и образуют, как правило, C^3 -продукты. Исключение составляют реакции, осуществляемые в присутствии кислорода; они преимущественно идут по C^5 -атому лактама.

2.5. Реакции с этиленовыми и ацетиленовыми соединениями

Н. Oediger с соавторами [143] предложили новый способ получения диазабициклононена – исходного соединения в синтезе витамина А. Основой этого метода является взаимодействие 2-пирролидона с акрилонитрилом в присутствии порошкообразного гидроксида калия при 80°C, которое заканчивается образованием продукта N-алкилирования с выходом 94%. Гидрирование полученного соединения в метанольном растворе аммиака (метанол : жидкий аммиак = 1 : 2) в присутствии катализатора никеля Реннея при 100°C и давлении 12 мм. рт. ст. привело к выделению 1-(3-аминопропил)-2-пирролидона с выходом 84%. Последующее кипячение вещества в ксилоле в присутствии *n*-толуолсульфокислоты в течение 10-12 часов позволило выделить целевой бициклононен с выходом 88% [143].



В продолжение исследований по синтезу биологически активных веществ в ряду 2-пирролидона другие авторы [55] осуществили взаимодействие 5-алкил-2-пирролидона с метилвинилкетонам. Присоединение C⁵-замещённых 2-пирролидона по двойной связи метилвинилкетона протекает в довольно мягких условиях: в отсутствии катализаторов при 70°C, кетон используется в двух-, трехкратном избытке и выполняет одновременно роль реагента и растворителя. Выходы 5-алкил-1-(3-оксобутил)-2-пирролидонов достигали 70%. Авторы работы [55] отмечают, что проведение реакции в растворителе (диоксан, толуол) не влияет на её скорость и выход конечных продуктов.

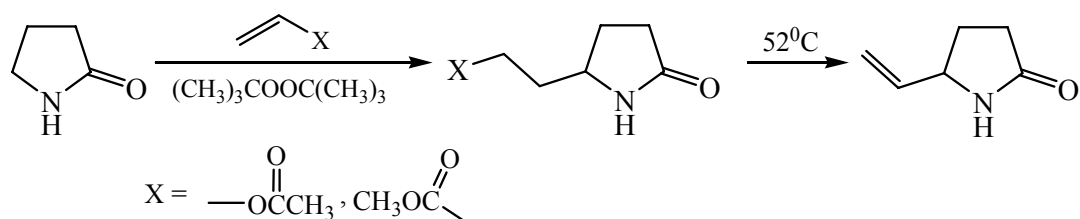


N. Shinohara с соавторами [144], изучая стереоселективный синтез трифторметилированных соединений, осуществили реакцию 1-метил-2-пирролидона с (*E*)-3-(трифторметил)акрилатом в тетрагидрофуране в присутствии бутиллития в атмосфере азота при температуре -78°C в течение 3,5 часов. Аддукт Михаэля "а" получен с хорошим выходом (51%) и высокой степенью энантиоселективности (88%). В качестве примеси он содержит продукт "б", образование которого можно рассматривать как результат реакции по сложноэфирной группе с последующей кето-енольной таутомерией первоначально образующегося кетона.

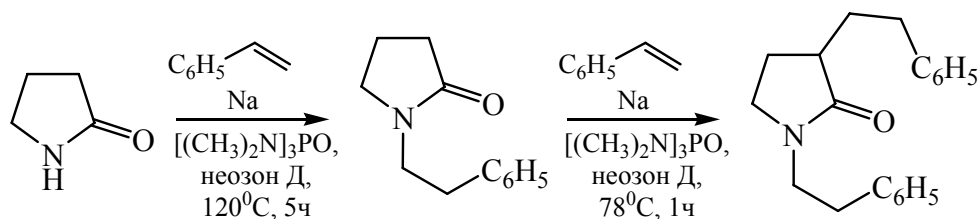


72

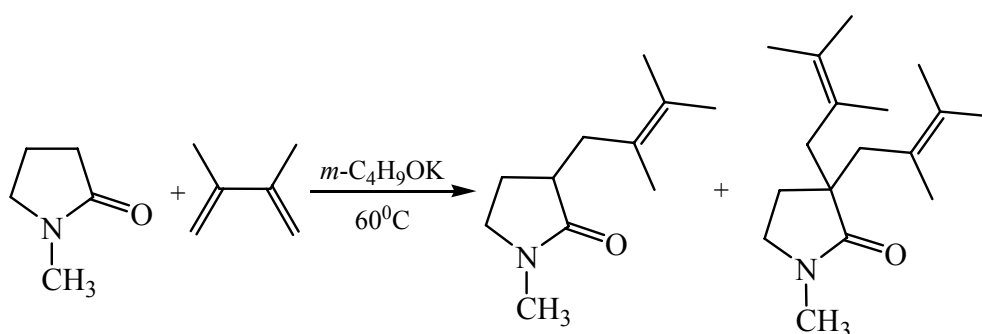
В патентной литературе описан способ получения C⁵-замещённых лактамов. По данным патента [145] 2-пирролидон в реакциях с винилацетатом или метилакрилатом в присутствии ди-*трет*-бутилпероксида в атмосфере азота (в течение 9 часов) образует C⁵-аддукты с выходами 60 и 80% соответственно. При последующем нагревании полученных веществ до 52°C в закрытой трубке удалось получить 5-винил-2-пирролидоны с выходами 70% и 85% [145]. Инертность NH-реакционного центра авторами, к сожалению, не обсуждается.



Интересные результаты получены авторами работы [146] при изучении алкилирования лактамов стиролом в присутствии каталитических количеств натрия при проведении реакции без растворителя, либо в бензоле или в гексаметилфосфортриамиде (ГМФТА). Они отмечают, что в бензоле 2-пирролидон со стиролом не образует продукты алкилирования, а в отсутствии растворителя – выделен N-аддукт с низким выходом (11%). Однако, при использовании в качестве растворителя ГМФТА N-алкилпроизводные пирролидона были получены с выходом до 94%. Этим же авторам [146] удалось получить с выходом 69% продукт N- и C³-диалкилирования путём взаимодействия 1-(2-фенилэтил)-2-пирролидона со стиролом в ГМФТА. Полученные производные 2-пирролидона охарактеризованы данными элементного анализа, ГЖХ и ИК спектроскопии.



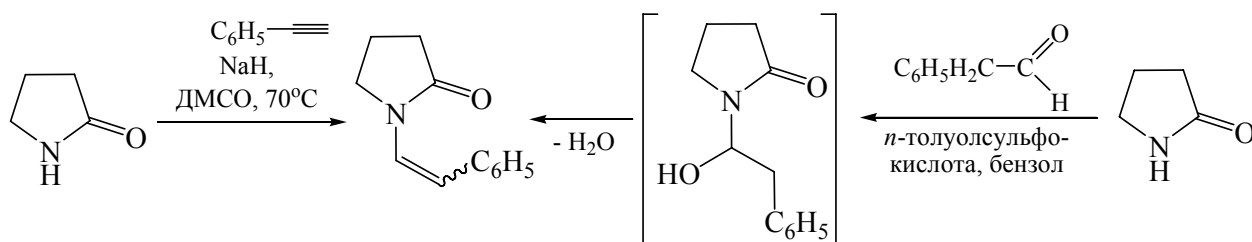
J. Gaudin с соавтором [147] изучали реакции каталитического присоединения 1,3-диенов к кетонам или нитрилам. По мнению авторов, метиленовые компоненты как нуклеофилы способны взаимодействовать с 1,3-диенами в присутствии хорошо подобранных катализаторов и образовывать моно- или бис-аддукты. В частности, в результате реакции 1-метил-2-пирролидона с 2,3-диметил-1,3-бутадиеном в присутствии *трет*-бутилата калия при 60°C в ДМФА они получили C³-аддукт *моно*-присоединения (выход 42%) и незначительные количества (8%) – *бис*-аддукта.



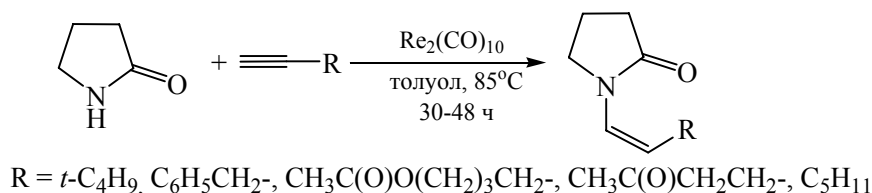
Авторы статьи [147] отмечают, что разработанные ими методы эффективны, хорошо воспроизводятся, экономичны, а синтезированные вещества представляют интерес для парфюмерной промышленности.

H. Möhrle и R. Kilian [148], изучая присоединение амидов, в том числе и циклических, к фенилацетилену показали, что взаимодействие 2-пирролидона с фенилацетиленом в присутствии гидрида натрия в диметилсульфоксиде при 70°C приводит к *цис*-1-(2-фенилэтен-1-ил)-2-пирролидону.

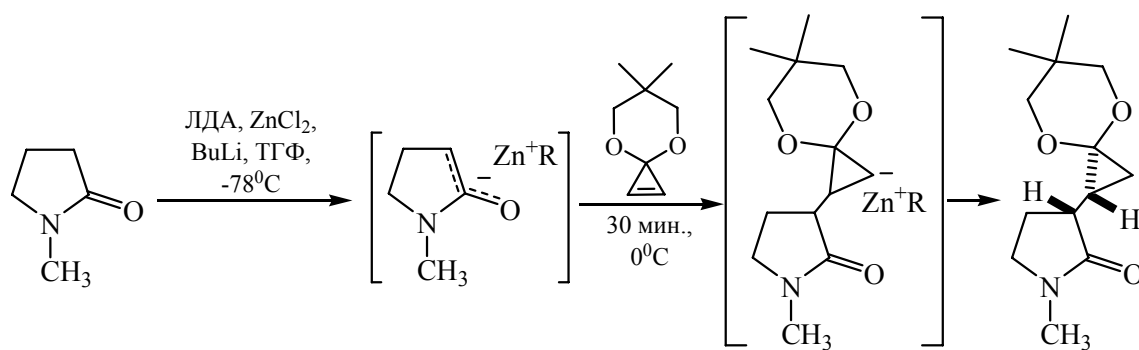
Ранее эти же авторы [149] реакцией 2-пирролидона с фенилацетальдегидом в присутствии *n*-толуолсульфокислоты в бензоле получали тот же продукт, но в *транс*-форме. Конфигурация геометрических изомеров определялась методом спектроскопии ЯМР ¹H.



Необходимо отметить, что использование декакарбонила рения $\text{Re}_2(\text{CO})_{10}$ в качестве катализатора позволило другим авторам [150] осуществить реакции 2-пирролидона с серией алкинов путём кипячения реагентов в толуоле в течение 30 часов. В этом случае выделены N-аддукты с выходами 62-77% и высокой степенью регио- и стереоселективности ($E:Z = 99:1$).

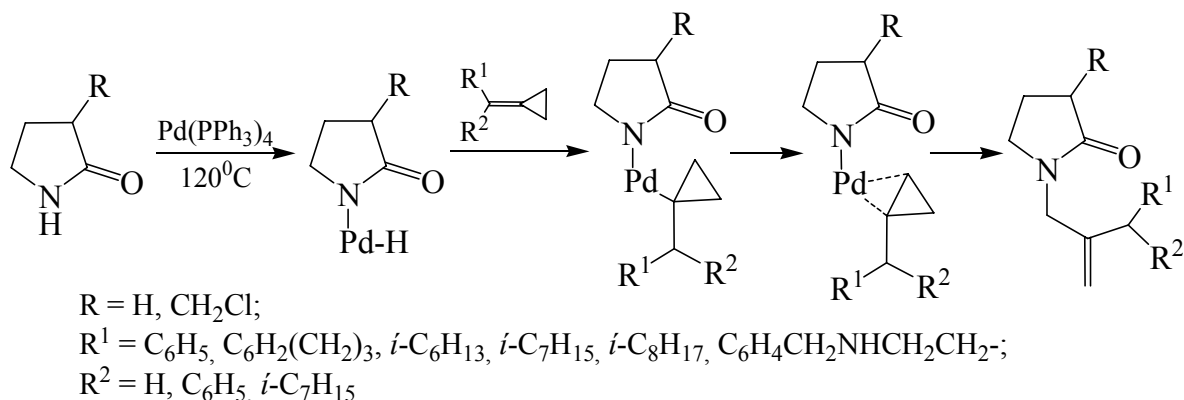


Интересные результаты получены при изучении диастереоселективного присоединения амидов, эфиров и гидразонов к циклопропену [151]. По мнению авторов, реакции протекают через стадию образования Zn-реагента – комплекса 2-аниона амида с Zn-алкилом. Например, 1-метил-2-пирролидон в присутствии хлорида цинка, ЛДА и бутиллития в ТГФ при температуре -78°C образует высокореакционный цинк-реагент (енолят пирролидона и катион алкилцинка), его последующее присоединение к циклопропену привело к C^3 -аддукту с высоким выходом (82%) и высокой 1,2-диастереоселективностью.



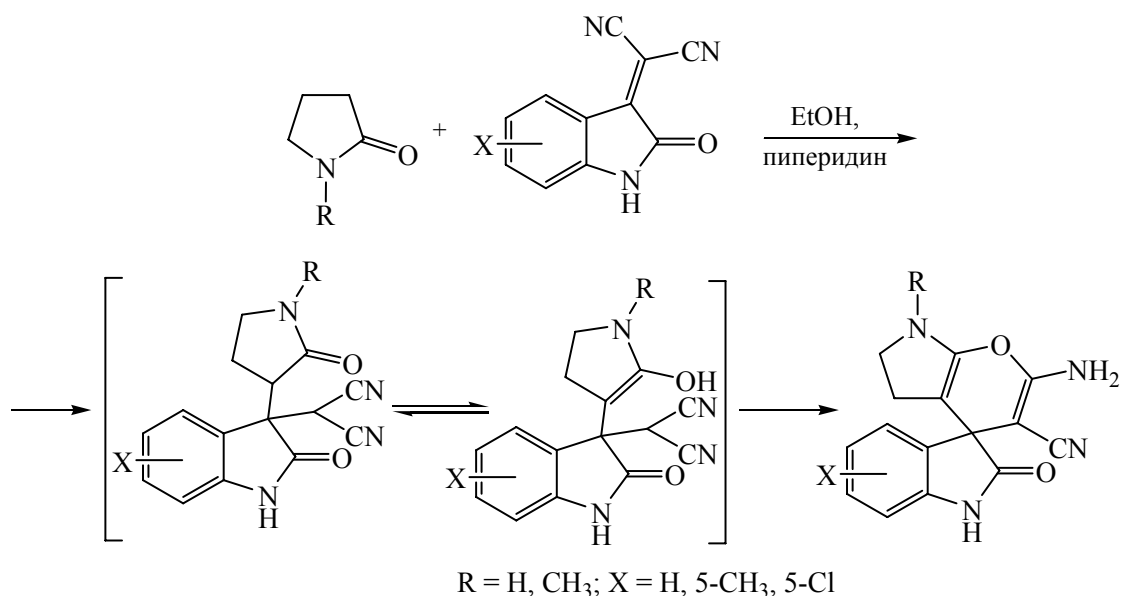
В литературных источниках описаны результаты исследований нуклеофильного присоединения циклических амидов к метиленициклопропану в присутствии Pd-катализаторов [152]. Так, например, реакции 2-пирролидона и его C^3 -хлорметилпроизводного с замещёнными метиленициклопропана в присутствии $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ при температуре 120°C в течение трёх суток привели к об-

разованию (с выходами до 91% и с высокой степенью региоселективности) продуктов N-алкилирования [152].



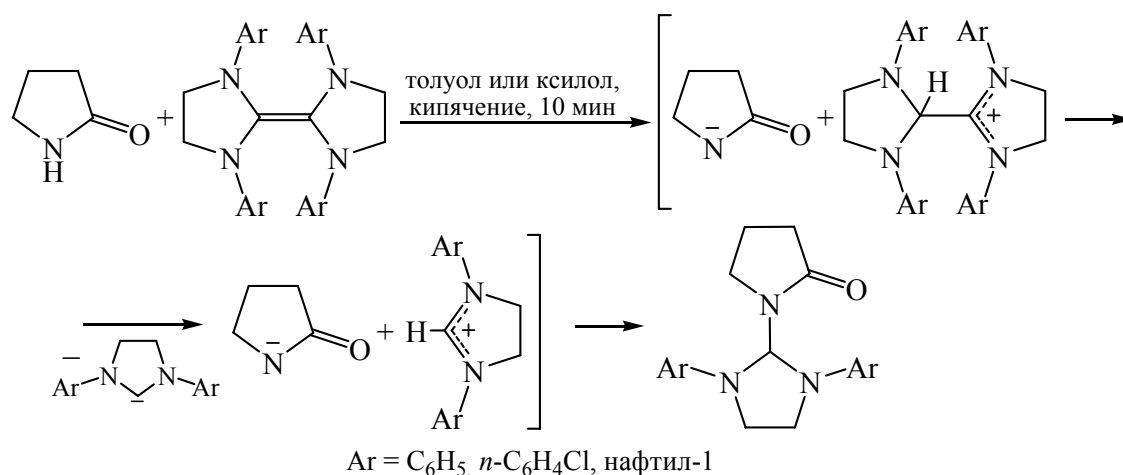
Авторы считают, что N-замещённые 2-пирролидона образуются через стадию формирования комплекса палладия и реакции сопровождаются раскрытием циклопропанового кольца.

В 1999 году осуществлено присоединение 2-пирролидона и 1-метил-2-пирролидона к 3-дицианометилен-2*H*-индол-2-ону в условиях микроволнового облучения; реакция проводилась в этиловом спирте в присутствии пиперидина или в ацетоне в присутствии нейтрального алюминия. Выходы аддуктов достигали 50-80% [153].



Л. Нокер с соавторами [154] изучили взаимодействие лактамов и иминов с производным тетрааминоэтилена – 1,1',3,3'-тетраарил-2,2'-биими-

дазолидинидами. Они осуществили реакции 2-пирролидона с фенил-, *n*-хлорфенил- и 1-нафтилтетрааминоэтиленами в соотношении 2-пирролидон : тетрааминоэтилен = 2:1 в кипящем толуоле или ксилоле в течение 10 минут и получили 1-имидазолидинил-2-пирролидоны с выходами 91%, 95% и 27% соответственно.



В работе обсуждается механизм этой реакции. По мнению авторов первоначально протонируется электрон-обогащенная двойная связь тетрааминоэтилена и образуется имидазолинил-катион и анион лактама, взаимодействие которых приводит к конечному продукту.

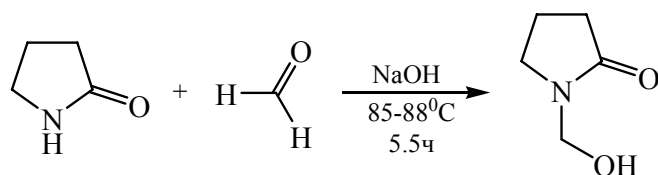
Вышеприведенные примеры реакций свидетельствуют о том, что 2-пирролидон, как нуклеофил эффективно взаимодействует с непердельными соединениями по C³- или NH-реакционным центрам; условия этих реакций существенно зависят от особенностей электронного и пространственного строения этиленовой (ацетиленовой) компоненты и отличаются большим разнообразием.

2.6. Реакции с карбонильными соединениями

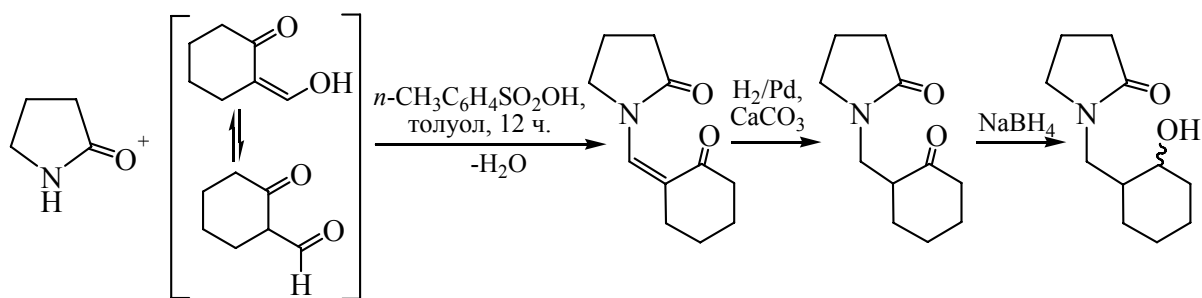
2.6.1. Взаимодействие с альдегидами и кетонами

В ходе исследований, направленных на синтез N-метилोलлактамов, авторами работы [155] установлено, что 2-пирролидон успешно взаимодействует с 30% водным раствором формальдегида в присутствии едкого натра при

выдержке реакционной массы в течение 5.5 часов при температуре 85-88°C. Выход 1-гидроксиметил-2-пирролидона составил 90%.

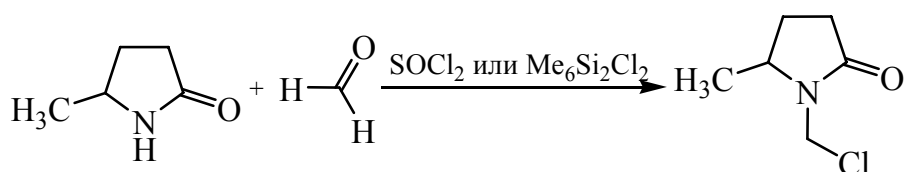


Взаимодействие 2-пирролидона с альдегидами может протекать и в условиях кислотного катализа. Так, реакцией пирролидона с гидроксиметиленциклогексаноном в толуоле в присутствии *n*-толуолсульфокислоты в течение 12 часов Н. Mörle с соавторами [156] получили 1-[(2-оксоциклогексилиден)метил]-2-пирролидон (выход 64%). Авторы считают, что при растворении в толуоле гидроксиметиленциклогексанон претерпевает таутомерные превращения в формилциклогексанон, который и вступает в реакцию. Далее последовательное гидрирование N-замещённого 2-пирролидона в присутствии палладиевого катализатора и затем натрийборгидрида, сопровождающееся восстановлением C=C связи и кетогруппы в циклогексановом заместителе, привело к синтезу 1-[(2-циклогексанол)метил]-2-пирролидона в виде смеси *цис*- и *транс*-изомеров.



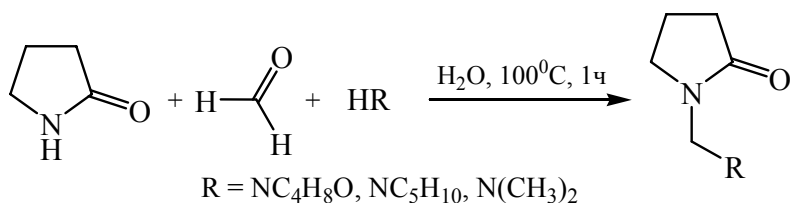
Полученная смесь изомеров разделена методом колоночной хроматографии на индивидуальные *цис*- и *транс*-N-замещённые 2-пирролидоны.

Взаимодействие 5-метил-2-пирролидона с формальдегидом в присутствии тионилхлорида протекает при кипячении реакционной смеси в течение двух часов и завершается образованием 1-хлорметил-5-метил-2-пирролидона [157].

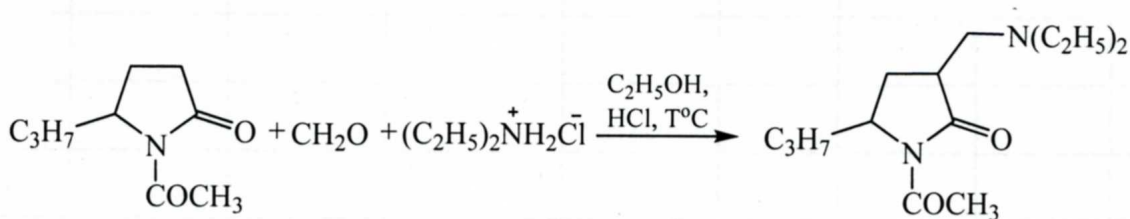


Авторы отмечают, что полученный N-замещённый 2-пирролидон является важным прекурсором в синтезе стереооднородных 1-(алкоксиметил)-2-пирролидонов [157].

Конденсация 2-пирролидона с формальдегидом при участии вторичных аминов (морфолин, пиперидин и диметиламин) идет по типу реакции Манниха (кипячение реакционной смеси с обратным холодильником в водной среде) и приводит к 1-аминометил-2-пирролидонам с выходами 27-37% [158].

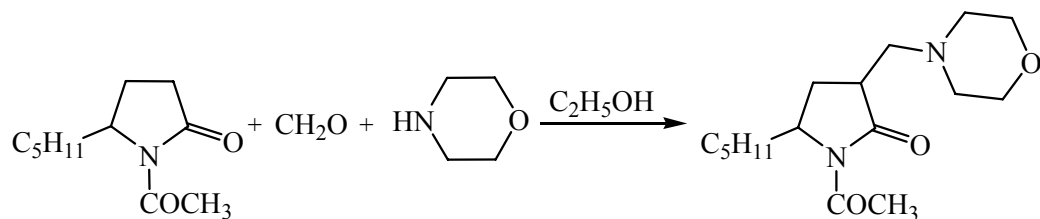


Ещё один пример реакции Манниха с участием N-незамещённых 2-пирролидона описан в работе В. Седавкиной с соавторами [159]. Они осуществили взаимодействие 1-ацетил-5-пропил-2-пирролидона с формальдегидом и гидрохлоридом диэтиламина в среде этилового спирта при подкислении соляной кислотой и нагревании в течение 40 минут и получали продукт конденсации по C³-атому лактамного цикла (выход 75%). Синтезированные вещества охарактеризованы данными ИК, ЯМР ¹H спектров.

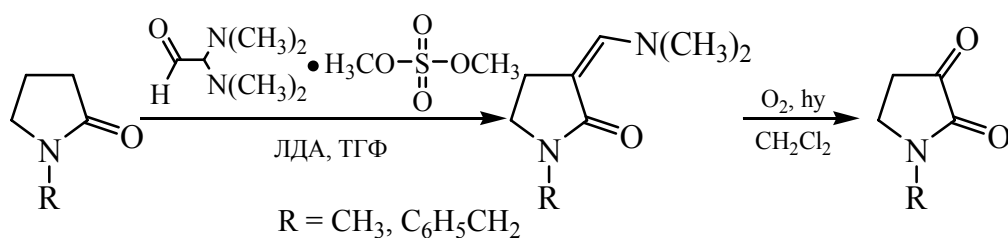


Проводя поиск противомикробных веществ в ряду 2-пирролидона, авторы работы [51] синтезировали ряд морфолинозамещённых 2-пирролидонов с вариацией заместителей в лактамном цикле. Они установили, что 1-ацетил-5-алкил-2-пирролидоны при нагревании с морфолином и с 40% раствором

формальдегида в этиловом спирте образуют продукты реакции Манниха по C³-атому пирролидинового цикла с выходом 52%.

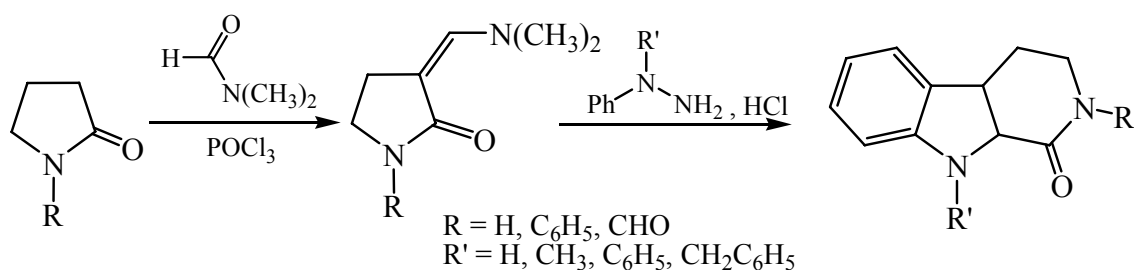


Разрабатывая методы получения алкалоидов сенецио и вазидина, авторы работы [160] получили 1-метил- и 1-бензил-3-(*N,N*-диметиламино)-метил-2-пирролидоны путём конденсации *N*-замещённого 2-пирролидона с *N,N*-диметилформамид-диметилсульфат-аддуктом в присутствии ЛДА в ТГФ в течение 48 часов.



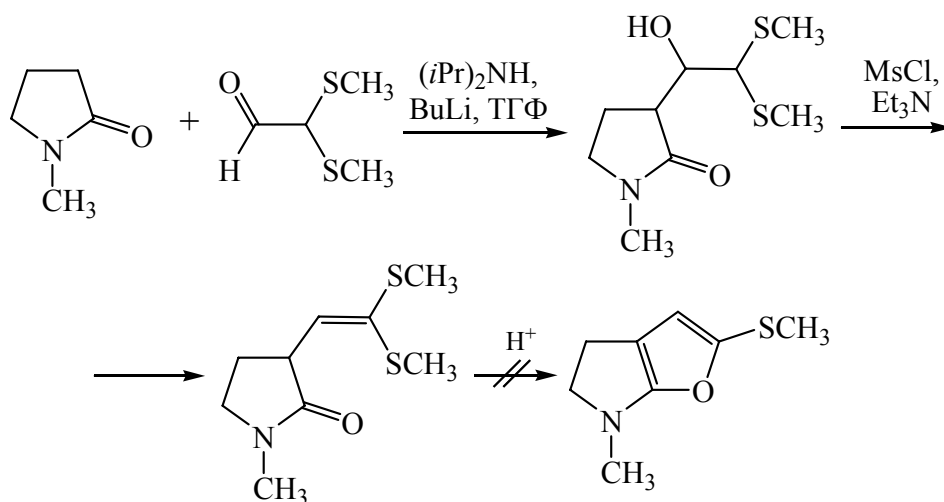
Синтезированные метиленипирролидоны были использованы для синтеза пирролидин-2,3-диона, который служит основой для построения молекул алкалоидов – производных вазидина.

С целью получения биологически активных производных 1-оксо-1,2,3,4-тетрагидро-β-карболина и дальнейшего их превращения в более сложные гетероциклические системы, авторы работы [161] предложили стратегию синтеза α-диметиламинометиленовых производных бутиролактама и *N*-фенилбутиролактама. Целевые α-диметиламинометиленовые производные 2-пирролидона получены формилированием его ДМФА в присутствии POCl₃ по методу Вильсмайера (выходы до 38%).



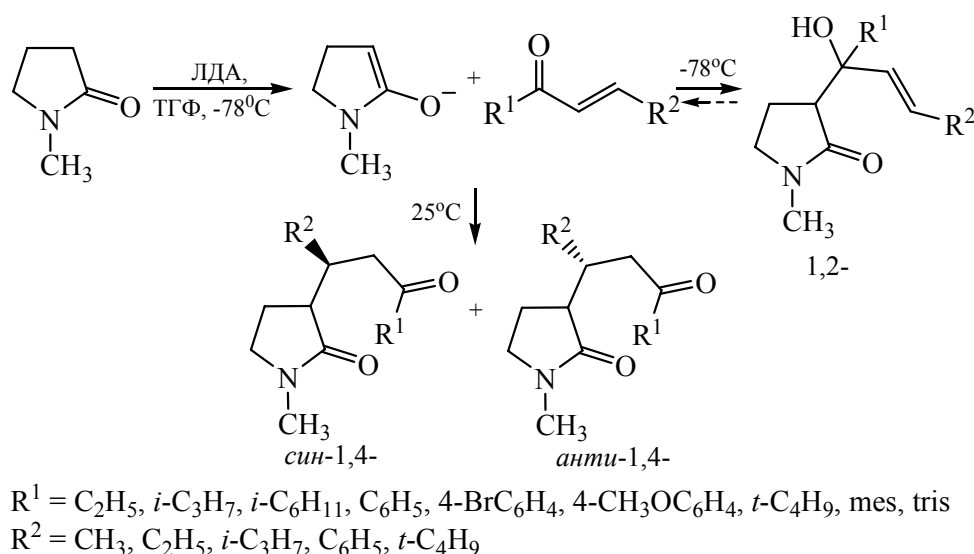
Кипячение синтезированных енаминов с α -замещёнными фенилгидразина в кислой среде в изопропанолу привело к синтезу тетрагидро- β -карболинов с высокими (до 86%) выходами. Строение всех полученных соединений подтверждено данными УФ, ИК, ЯМР спектроскопии и масс-спектрометрии.

При разработке метода получения 2-тиозамещённых фурана метилсульфанилированием γ -дитиокарбонильными соединениями А. Радва с соавторами [162] осуществили конденсацию 1-метил-2-пирролидона с 2,2-бис(метилсульфанил)-ацетальдегидом. Реакцию проводили в тетрагидрофуране при температуре -78°C в присутствии диизопропиламина и бутиллития; в результате выделяли продукт C^3 -присоединения с выходом 61%. Однако попытка использовать полученный продукт в синтезе тиозамещённых фурана не привела к положительному результату, соответствующее бициклическое соединение получено не было.



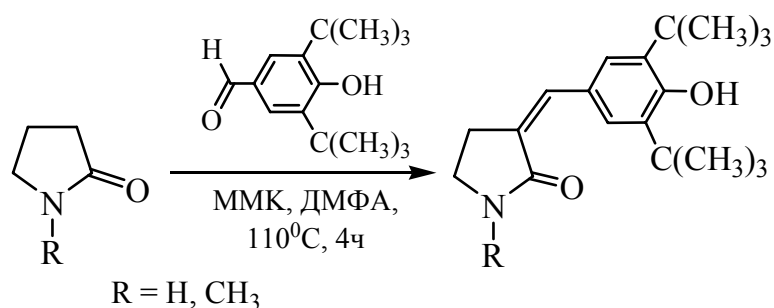
В литературе описаны результаты изучения стереохимии продуктов конденсации енолят-амидов с α,β -ненасыщенными кетонами [163, 164]. В ча-

стности осуществлены реакции енолят-аниона 1-метил-2-пирролидона с серией непредельных кетонов в тетрагидрофуране в присутствии ЛДА. Авторы отмечают, что при проведении реакции при -78°C образуются преимущественно продукты 1,2-присоединения, тогда как при повышении температуры до 25°C получены смеси продуктов – 1,2- и 1,4- присоединения, причём последний структурный изомер выделен в виде смеси *син*- и *анти*-стереоизомеров.



Все полученные вещества охарактеризованы данными ИК, ЯМР ^1H и ^{13}C спектроскопии [164].

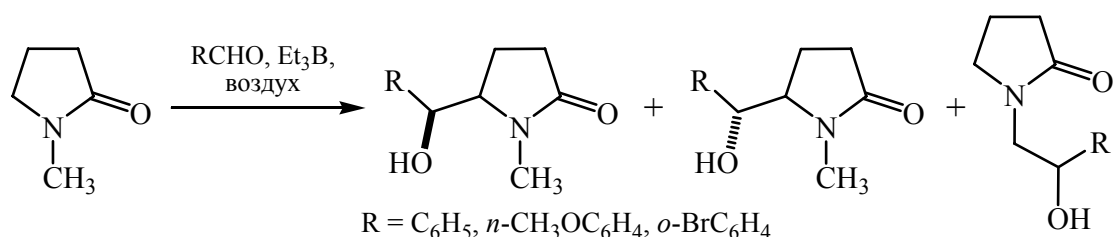
В работе [165] опубликованы результаты целенаправленного синтеза аналогов бензилиден- γ -бутиролактона – ингибиторов простагландинсинтетаз, обладающих противовоспалительной активностью. Так, К. Икуо с соавторами [165] осуществили синтез 3-[3,5-ди(*трет*-бутил)-4-гидроксibenзилиден]-2-пирролидонов путём конденсации 2-пирролидона или 1-метил-2-пирролидона с метилмагнийкарбонатом (ММК) в ДМФА в атмосфере азота и последующей реакции магниевых производных с 3,5-ди(*трет*-бутил)-4-гидроксibenзальдегидом. Выходы бензилиденлактамов составили 6,4% ($\text{R}=\text{H}$) и 30% ($\text{R}=\text{CH}_3$) соответственно.



Авторы приводят и результаты исследований по изучению противовоспалительной активности полученных веществ [165].

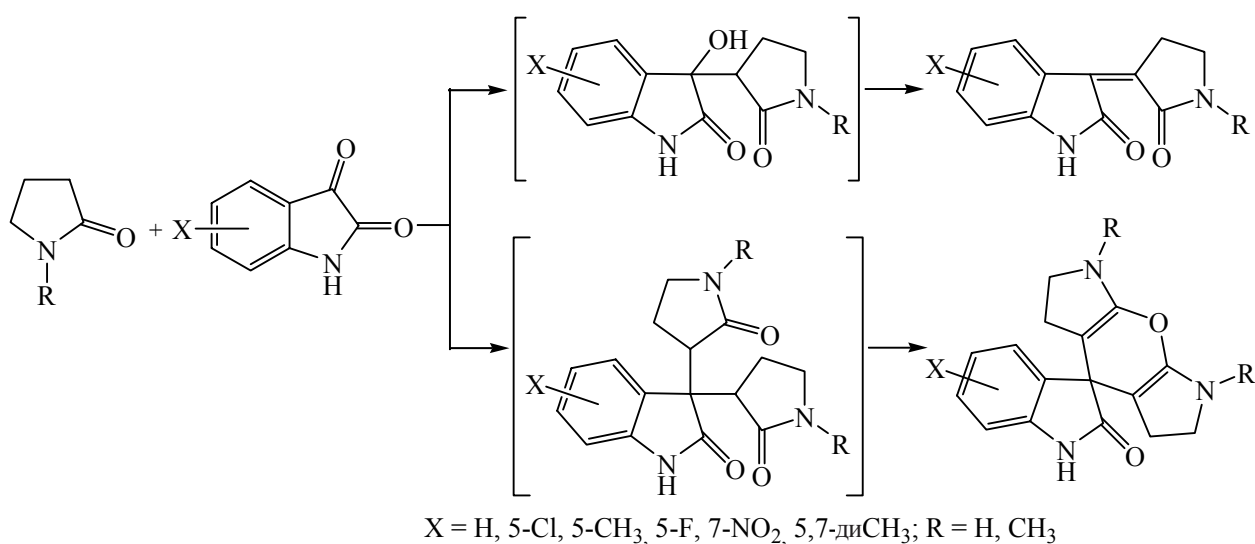
Отметим, что все перечисленные выше примеры реакций 2-пирролидона с альдегидами протекают по C³-атому лактамного цикла.

В отличие от выше рассмотренных реакций взаимодействие 1-метил-2-пирролидона с ароматическими альдегидами в присутствии триэтилбора протекает преимущественно по C⁵-атому пирролидинового цикла. Так, Т. Yoshimitsu с соавторами [166], изучая радикальное гидроксильное алкилирование азотсодержащих соединений (амидов, уротропинов и аминов), осуществили реакции 1-метил-2-пирролидона с замещёнными бензальдегидами в присутствии триэтилбора и кислорода воздуха. В результате ими получены смеси: *трео*- и *эритро*- изомеров C⁵-гидроксильных алкил-2-пирролидонов с выходами 50-68% и соотношением *трео*- и *эритро*-форм от 1:1 до 2.5:1; с невысокими выходами (6-9%) были выделены также продукты реакций по метильной группе. По мнению авторов [166], триэтилбор способен генерировать радикальную частицу в присутствии кислорода воздуха, что позволяет селективно отщеплять водород от C(5)H₂ группы, находящейся при атоме азота и имеющей относительно низкую энергию диссоциации. В результате образующийся α-аминоанионрадикал необратимо присоединяет альдегид с образованием C⁵-гидроксильных алкил-2-пирролидонов.



В статье приводится общая схема гидроксирования азотсодержащих соединений в присутствии триэтилбора и кислорода воздуха и обсуждается радикальный механизм подобных реакций [166]. Авторы этой работы считают, что изучаемые взаимодействия имеют важное значение для синтеза биологически активных веществ.

А. Dandia с соавторами [167] разрабатывали методы синтеза новых производных спироиндолдипирролопиранов. С этой целью они исследовали поведение 2-пирролидона во взаимодействии с 5-замещёнными и незамещёнными индол-2,3-дионами.



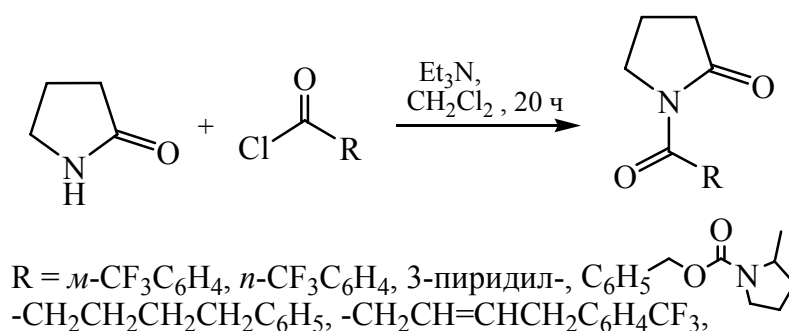
Реакции проводили при нагревании без растворителя при температуре 230-240°C в течение 6 часов и, в зависимости от соотношения 2-пирролидон : индол-2,3-дион (1:1 или 2:1), получали *моно*- или *бис*-C³-аддукты с выходами до 80%. Все полученные вещества охарактеризованы методами ИК, ЯМР ¹H спектроскопии и масс-спектрометрии.

Позднее по аналогичным схемам [153, 167] А. Dandia с другими соавторами [168] получили спироиндолы взаимодействием 2-пирролидона с индол-2,3-дионами в условиях микроволнового облучения. Конденсацию проводили без растворителя в избытке 2-пирролидона при облучении в 840 Вт и в растворе *о*-дихлорбензола (1080 Вт) в течение 10-19 мин. Выходы спироиндолов составляли 70-87%. По мнению авторов работ [153, 167, 168] разработанные ими

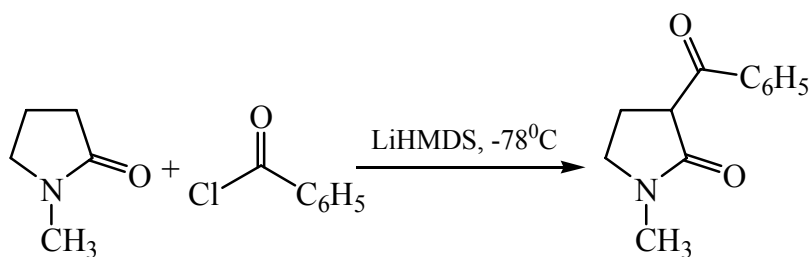
эффективные способы получения спироиндолов могут использоваться в синтезе новых биологически активных веществ.

2.6.2. Взаимодействие с кислотами и их ангидридами

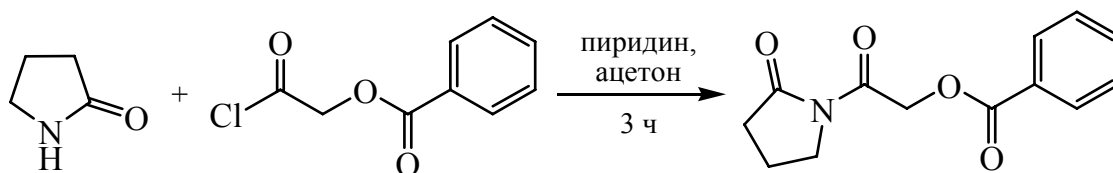
В патентной литературе [169] описаны способы получения N-ацетилпроизводных 2-пирролидона, обладающих свойствами ноотропов (усиливают процессы обучения и памяти). Целевые вещества получены взаимодействием 2-пирролидона с различными ацетилхлоридами в присутствии триэтиламина в хлористом метиле в течение 20 часов с выходом продуктов N-ацилирования от 18% до 52%.



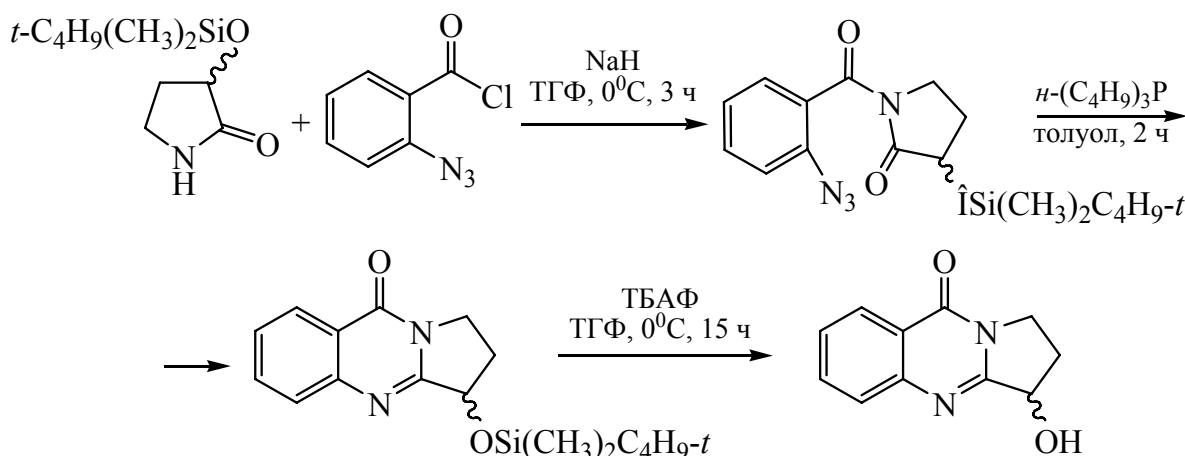
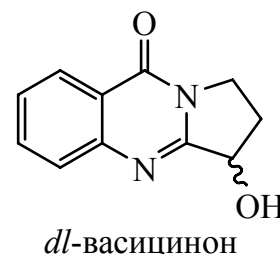
Авторы работы [170] осуществили бензоилирование 1-метил-2-пирролидона бензоилхлоридом в присутствии литий гексаметилдисилазида (LiHMDS) при -78°C с выходом 50%.



В патенте США [171] представлены примеры взаимодействия 2-пирролидона с бензоилоксияцетилхлоридом путём кипячения смеси реагентов в ацетоне в течение 3 часов в присутствии пиридина. Выход продукта N-ацилирования 65%.



В 1996 году S. Eguchi с соавторами [172] получили *dl*-вазицинон на основе взаимодействия 3-(*трет*-бутилдиметилсилилокси)-2-пирролидона с *o*-азидобензоилхлоридом. Реакции протекали в тетрагидрофуране в присутствии гидрида натрия при 0°C и выдержке реакционной массы в течение трех часов при комнатной температуре. Выход прекурсора в синтезе вазицинона составил 79%.

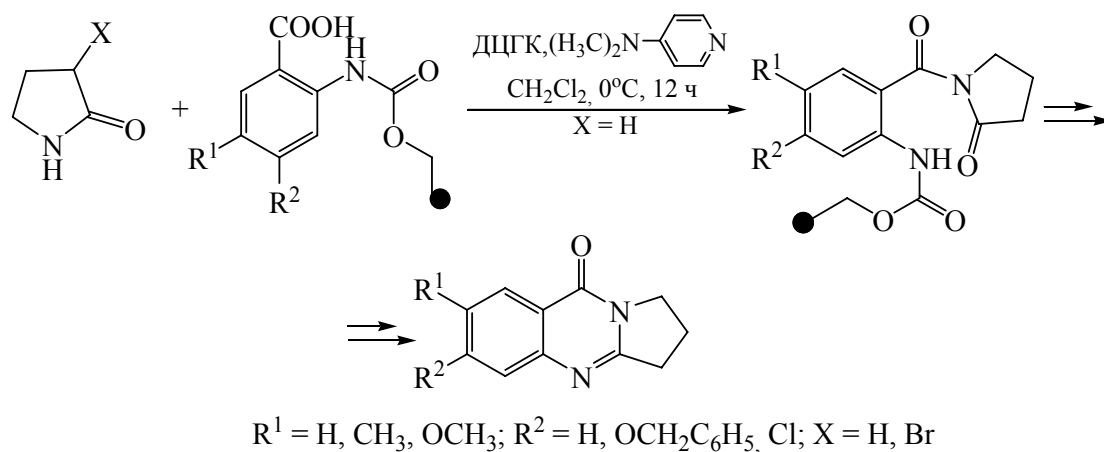


Дальнейшее кипячение его в присутствии трибутилфосфина в толуоле в течение двух часов привело к выделению продукта внутримолекулярной циклизации с количественным выходом. Последующее снятие силильной защиты действием *тетра*-бутиламмонийфторида (ТБАФ) в ТГФ приводило к *dl*-вазицинону с выходом 95%.

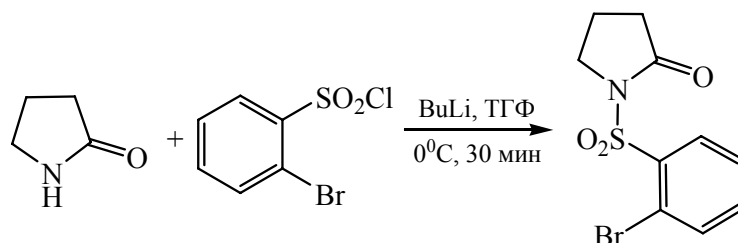
Эти же авторы [172] по разработанной ими методике получили (*S*)-(-)-вазицинон, используя в качестве исходного реагента (3*S*)-3-гидрокси-2-пирролидон, синтезированный из *L*-аспаргиновой кислоты.

Позднее был разработан способ синтеза алкалоида вазицинона и его аналогов на основе конденсации 2-пирролидона и 3-бром-2-пирролидона с производными антраниловой кислоты на полимерном носителе [173]. Реак-

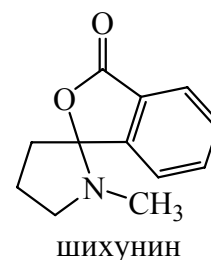
ции протекали в дихлорметане в присутствии дициклогексилкарбодиимида (ДЦГК) и 4-диметиламинопиридина в течение 12 ч при температуре 0°C и завершались образованием соответствующих N-производных 2-пирролидона, последующие превращения которых позволили получить целевые аналоги вазицинона.

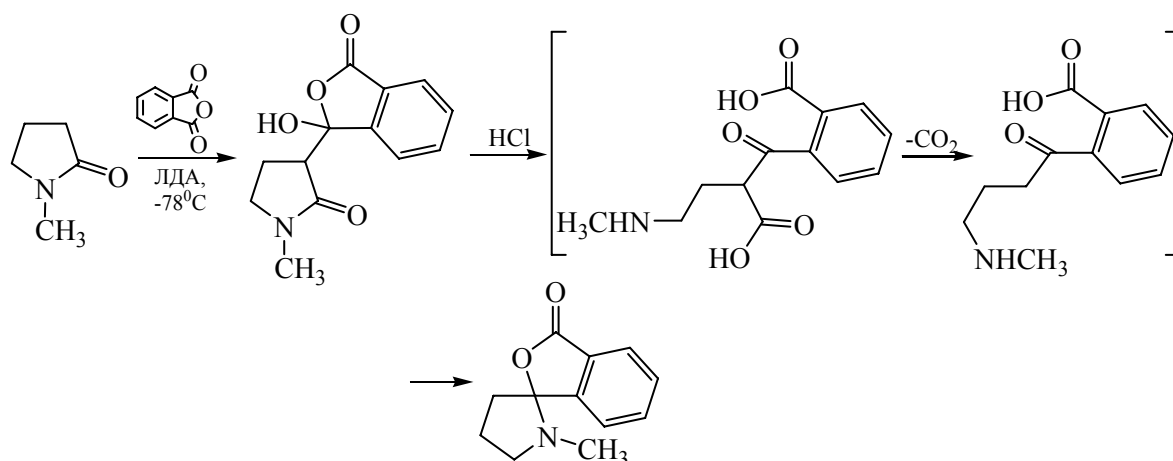


В литературе описан пример взаимодействия 2-пирролидона с 2-бром-1-бензолсульфохлоридом [174]. Реакция протекала в присутствии бутиллития в тетрагидрофуране в течение 1,5 часов при температуре 0°C. Выход продукта замещения у атома азота пирролидонового цикла составил 74%.

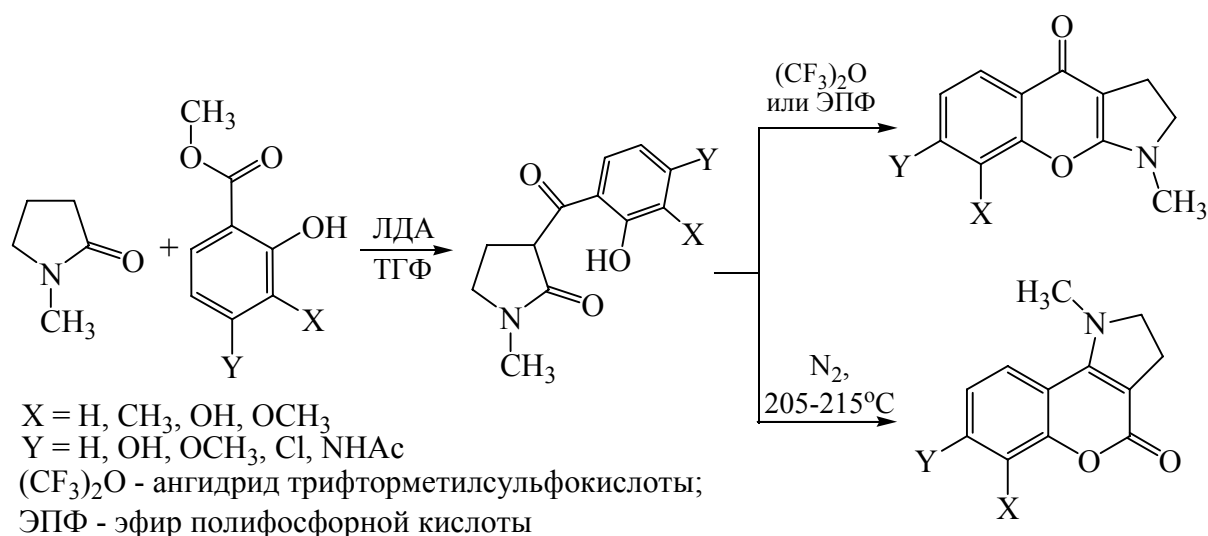


В обзоре [175], посвященном методам синтеза алкалоида шихунина, описано взаимодействие 1-метил-2-пирролидона с фталевым ангидридом и его производными. Так, реакция с фталевым ангидридом проводилась в присутствии ЛДА в тетрагидрофуране при температуре -78°C в течение 1 часа и завершалась образованием продуктов конденсации по C³-атому пирролидона с высоким выходом (87%). Последующее кипячение его в концентрированной соляной кислоте привело к целевому алкалоиду с выходом 50%.



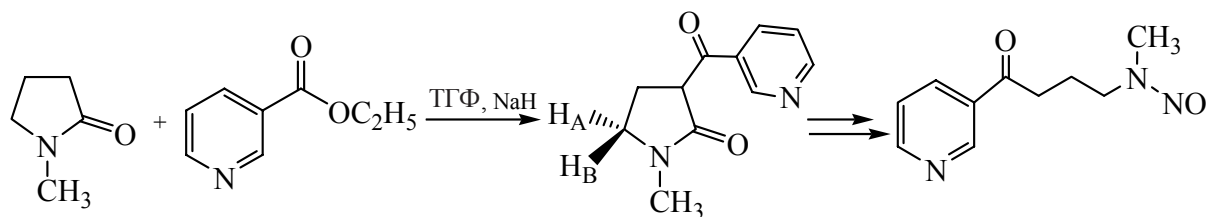


В литературе описаны примеры реакций 2-пирролидона с эфирами салициловой кислоты. Например, J. Morris с соавторами [176], разрабатывая эффективный способ получения антитромбоцитных аминохромов, синтезировали базовые C^3 -замещённые 2-пирролидоны на основе взаимодействия соответствующих пирролидонов с метилсалицилатами. Реакции протекали через стадию образования литий енолят-аниона пирролидона [в присутствии ЛДА в тетрагидрофуране (ТГФ) в атмосфере азота при температуре -20°C]. 3-Бензоил-1-метил-2-пирролидоны получались с выходами 30-70%. Последующие их превращения приводили к целевым циклическим производным аминохрома.



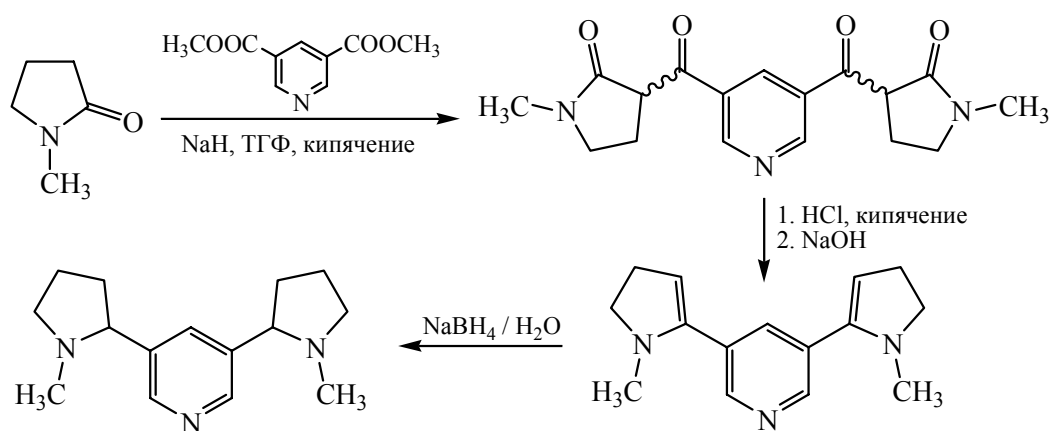
T. Pathak с соавторами [177] осуществили конденсацию 1-метил-(5*S*)-2-пирролидона с этилникотинатом в тетрагидрофуране в присутствии гидри-

да натрия путём кипячения реакционной массы в течение 24 часов. Продукт реакции (5*S*)-3-(никотиноил)-1-метил-2-пирролидон выделен с выходом 74%.



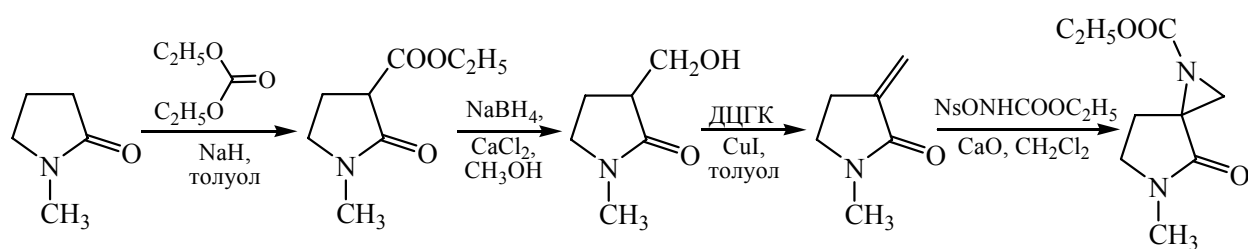
Последующие превращения C^3 -аддукта – гидролиз в соляной кислоте и обработка нитритом натрия позволили синтезировать целевой продукт (4-метилнитрозамино)-1-(3'-пиридил)-1-бутанон - метаболический предшественник различных канцерогенов.

Для подтверждения структуры природного никотинового алкалоида авторы работы [178] провели реакцию 1-метил-2-пирролидона с 3,5-ди(метоксикарбонил)пиридином. Для этого смесь реагентов в соотношении 2:1 кипятили в тетрагидрофуране в присутствии гидрида натрия в атмосфере азота в течение 10 часов и выделяли продукт бис-3,5-замещения. Дальнейшее кипячение его в концентрированной соляной кислоте, подщелачивание гидролизата до нейтрального pH и последующее восстановление натрийборгидридом продукта гидролиза привело к выделению целевого алкалоида с общим выходом 19%. Было показано, что алкалоид проявляет активность в отношении ацетилхолиновых рецепторов [178].

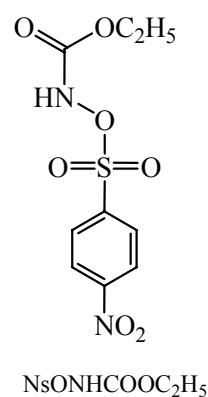


Разрабатывая способы получения потенциально биологически активных спироазиридинолактамов – новых спирогетероциклов, M. Loreto с соавторами

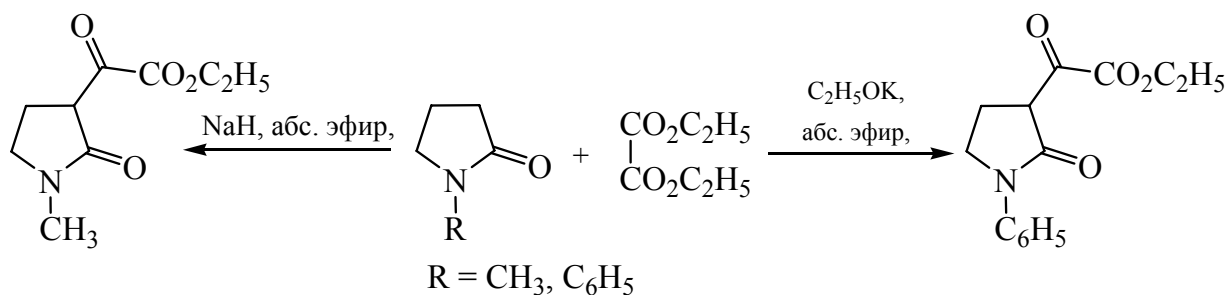
[179] изучили взаимодействие 1-метил-2-пирролидона с диэтилкарбонатом. Реакция протекала в толуоле в присутствии гидрида натрия и завершалась образованием продукта реакции по C³-центру (выход 45%). Дальнейшее восстановление сложноэфирной группы натрийборгидридом, дегидратация полученного продукта в присутствии дициклогексилкарбодиимида (ДЦГК) и йодида меди в толуоле приводили к выделению 1-метил-3-метилен-2-пирролидона с выходом 52%.



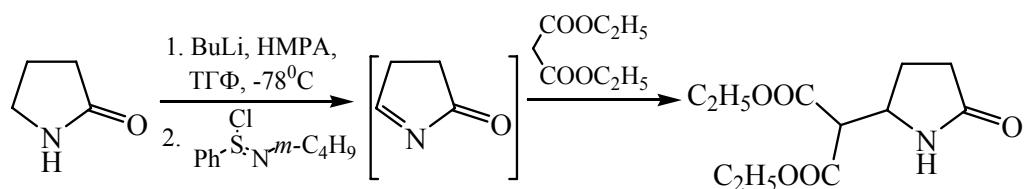
Реакция метиленипирролидона с *N*-{[(4-нитрофенил)-сульфонил]окси}-карбаматом (NsONHCOOC₂H₅) в дихлорметане в присутствии оксида кальция привела к образованию целевого спироазиридинлактама (выход 48%). Полученные вещества могут использоваться в синтезе α- и β-аминолактамов и пептидов, кроме этого спироазиридинлактамы – это потенциальные прекурсоры природных алкалоидов [179].



Изучая протон-каталитические превращения α-ациллактамов в спиртовых растворах, авторы работы [180] путём конденсации 1-метил- и 1-фенил-2-пирролидонов с диэтилоксалатом в абсолютном эфире в присутствии мелкодисперсного калия или гидрида натрия получили соответствующие 3-алкоксикарбонил-2-пирролидоны с выходами 75 и 70% соответственно.



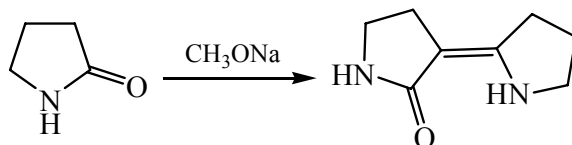
Интересные результаты получены J. Matsuo с соавторами [181] при изучении взаимодействия лактамов с алкилмалонатами в условиях так называемой окислительной реакции Манниха. Окисление лактамов до соответствующих ацилиминов осуществлялось *N*-*tert*-бутилфенилсульфинимидоилхлоридом (ТБСФ) непосредственно в реакционной среде. По мнению авторов, взаимодействие 2-пирролидона с диэтилмалонатом, протекающее в присутствии бутиллития, гексаметилфосфорамид (НМРА) и ТБСФ в ТГФ при -78°C (выдержка реакционной массы при комнатной температуре в течение 30 мин) идет через первоначальное образование имина, последующее присоединение диэтилмалоната приводит к C^5 -аддукту (выход $\sim 48\%$). Структура полученного вещества подтверждена данными ЯМР ^1H спектроскопии.



В работе подробно обсуждаются механизм этой реакции и роль ТБСФ в присоединении диалкилмалоната в C^5 -положение пирролидонового цикла [181].

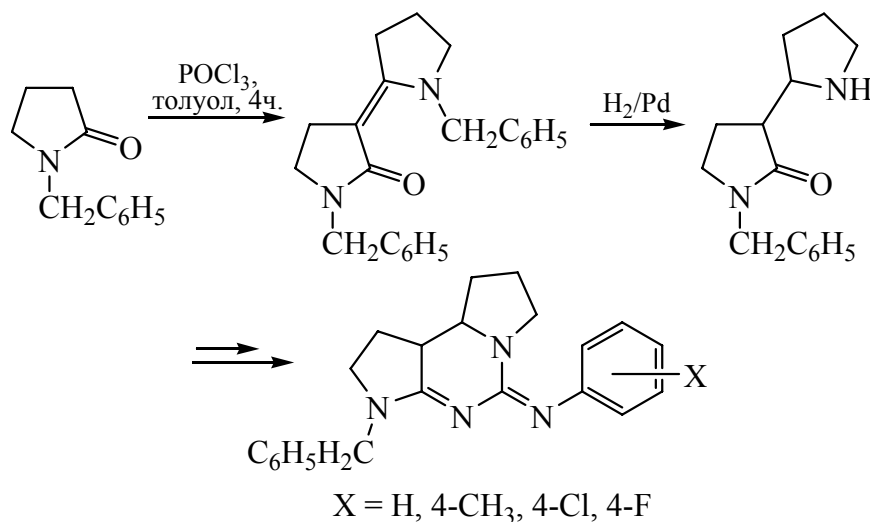
2.6.3. Реакции самоконденсации

В патенте ФРГ [182] был впервые описан пример самоконденсации 2-пирролидона, протекающей в присутствии метилата натрия. Авторы предложили структуру полученного вещества, но, к сожалению, его физико-химические характеристики не привели.



Разрабатывая способ получения новых гетероциклических соединений, обладающих биологической активностью, D. Matthews [183] показал, что при кипячении 1-бензил-2-пирролидона в толуоле в присутствии хлорокиси фос-

фора в течение четырех часов происходит самоконденсация молекул пирролидона с участием C³-атома одной молекулы и карбонильной группы другой (выход 53%).



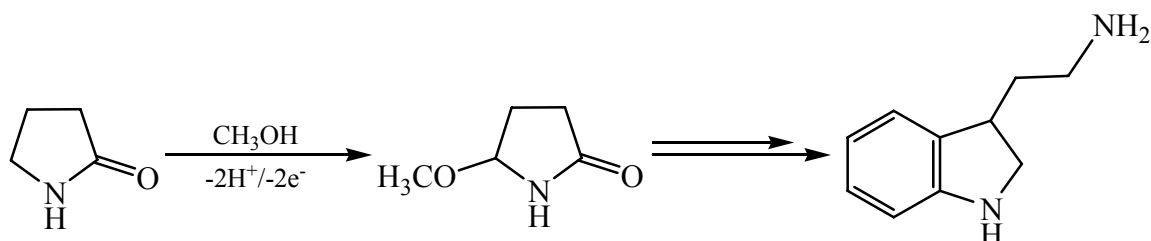
Последующее селективное гидрирование на палладиевом катализаторе в этаноле под давлением 2500 мм рт. ст. приводило к 1'-бензил-(2,3'-бипирролидин)-2'-ону. В результате ряда последующих превращений последнего получены целевые вещества с выходами 20-53%. Строение синтезированных гетероциклических систем подтверждено данными спектроскопии ЯМР ¹H и масс-спектрометрии.

Резюмируя раздел 1.6, следует отметить, что реакции 2-пирролидона и его N-замещённых аналогов с карбонильными соединениями (альдегиды, кетоны, кислоты и их ангидриды) довольно широко изучаются. Они протекают в условиях основного, а иногда кислотного катализа и в большинстве случаев завершаются образованием соответствующих производных по N- (не замещённый по азоту пирролидон) и C³-атому (N-замещённые 2-пирролидоны) гетероцикла. Синтезированные соединения часто используются в качестве полупродуктов в синтезе биологически активных веществ.

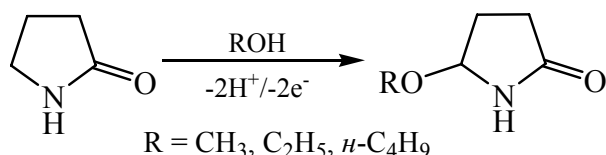
2.7. Алкоксилирование в условиях электрохимических реакций

В литературных источниках приведено небольшое число примеров электрохимических реакций с участием амидов, лактамов, карбаматов и сульфонамидов [184-187].

Например, Т. Shono с соавторами провели реакцию 2-пирролидона с метанолом на угольных электродах в присутствии электролита тетраэтиламмоний *n*-толуолсульфоната. В результате они получили продукт C⁵-метоксилирования с выходом 67 % и использовали его в синтезе триптамина [185].



Описаны примеры электрохимического алкоксилирования 2-пирролидона метиловым, этиловым и бутиловым спиртами. Процессы протекали на платиновом аноде при напряжении 5-25 В. Выходы продуктов в зависимости от силы и напряжения тока составили от 14 до 95% [187].

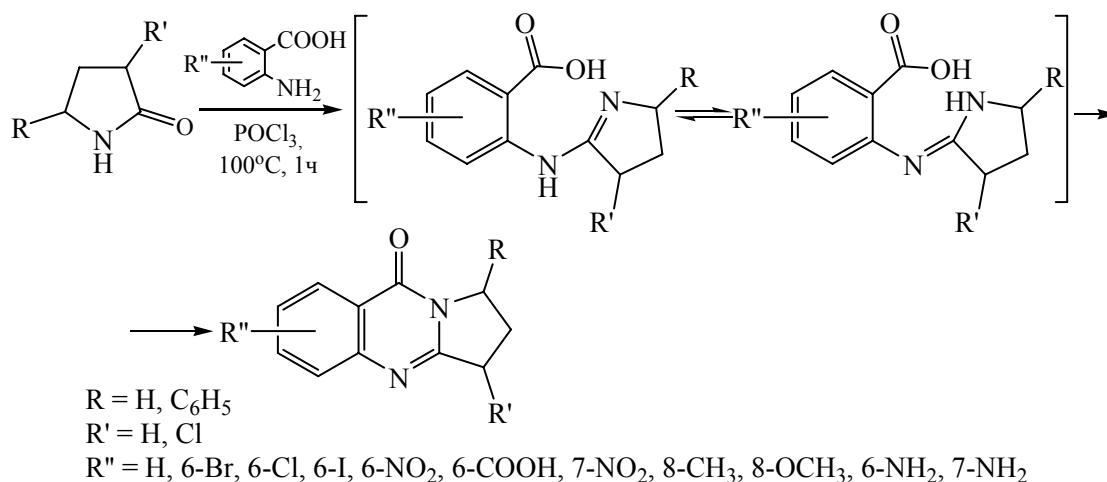


В работах [184-187] сообщается, что продукты метоксилирования могут использоваться в качестве интермедиатов в синтезе аналогов биологически активных аминокислот, алкалоидов и других природных соединений.

Таким образом, электрохимическое алкоксилирование является удобным способом введения в C⁵ - положение пирролидонового цикла алкоксильных групп. Однако он требует специального оборудования, а использование дорогих платиновых анодов значительно сужает область применения данного метода.

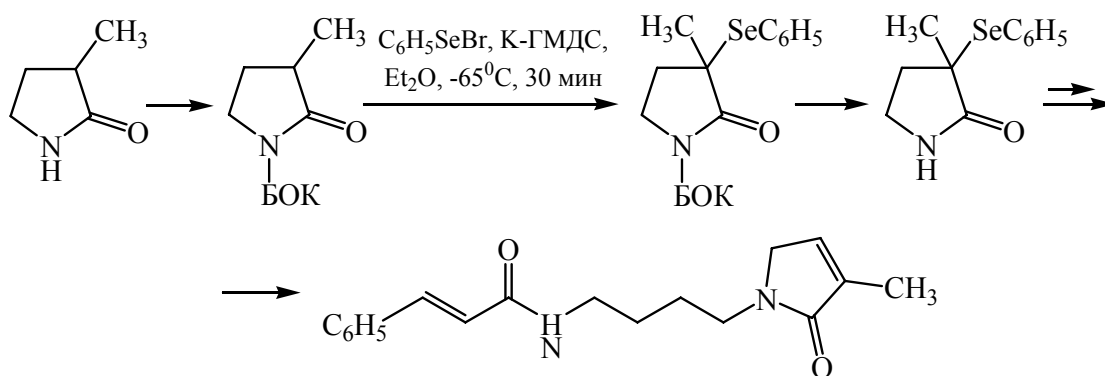
2.8. Реакции с аминами, селен- и фосфорорганическими соединениями

С целью изыскания более доступного метода синтеза алкалоидов дезоксивазицинона, дезоксипеганина и их аналогов Х. Шахидоятов с соавторами изучили реакцию 2-пирролидона и 5-фенил-2-пирролидона с антраниловой кислотой и её замещёнными в присутствии водоотнимающих средств (PCl_3 , SO_2Cl_2 , PCl_5 и др.) [188]. Наилучшие результаты были получены при использовании хлорокиси фосфора и нагревании реакционной массы на водяной бане в течение одного часа. Выходы 2,3-триметилен-3,4-дигидрохиназолонов-4 – предшественников дезоксивазицинона составили от 33 до 70%.

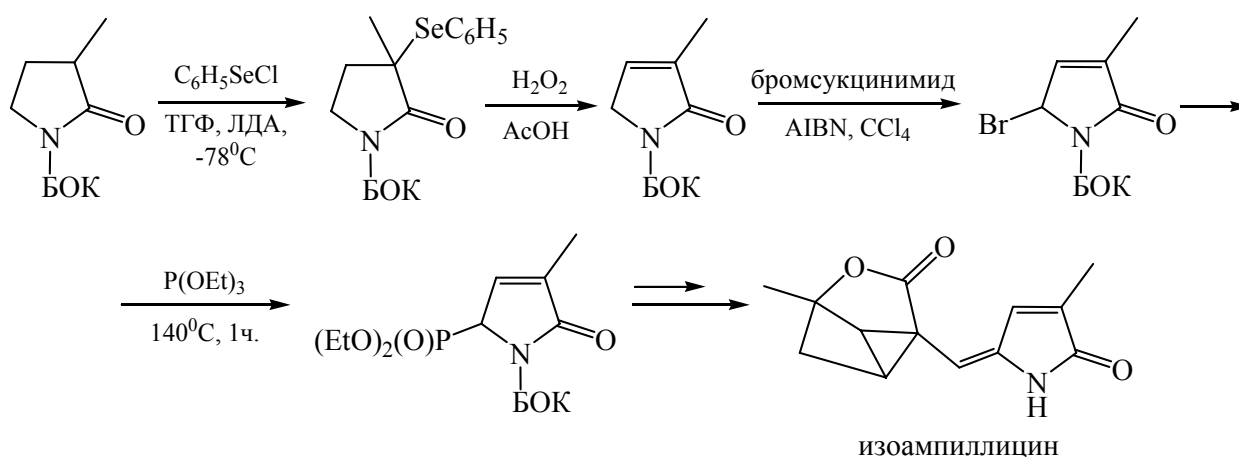


Авторы отмечают, что заместители в бензольном кольце антраниловой кислоты незначительно влияют на их реакционную способность, а введение заместителя (C^5 -фенил) в лактамный цикл снижает его активность. В работе [188] обсуждается маршрут этой реакции, представленный на приведённой выше схеме.

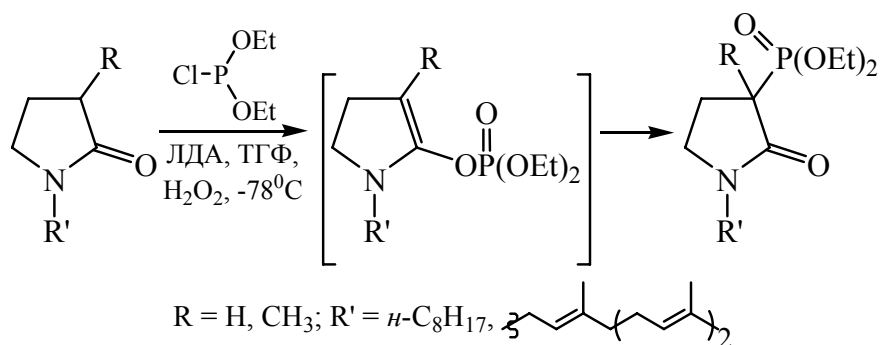
Р. Detterbeck и М. Hess [189] разрабатывали способ получения алкалоида аглаирубина с использованием в качестве исходного реагента 3-метил-2-пирролидона. Они получили *N*-БОК-3-метил-2-пирролидон и ввели его в реакцию с бромистым фенилселеном в присутствии калий гексаметилдисиламида (К-ГМДС) в этиловом эфире при температуре -65°C в течение получаса. Выход селеноорганического C^3 -продукта составил 89%; цепь его последующих превращений привела к выделению целевого вещества.



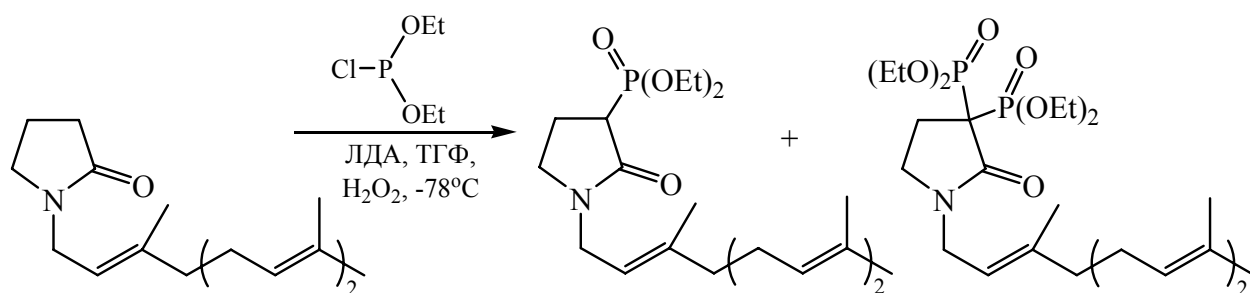
Модификация структуры *N*-БОК-3-метил-2-пирролидона является одной из основных стадий метода синтеза антибиотиков ампицилина и изоампицилина [190]. Так, взаимодействие его с хлористым фенилселеном в тетрагидрофуране в присутствии ЛДА при -78°C привело к выделению 3-метил-3-фенилселенил-*N*-БОК-2-пирролидона с 85% выходом. Серия последующих его превращений позволила получить продукт, строение которого было подтверждено методом рентгеноструктурного анализа и соответствовало структуре антибиотика изоампицилина.



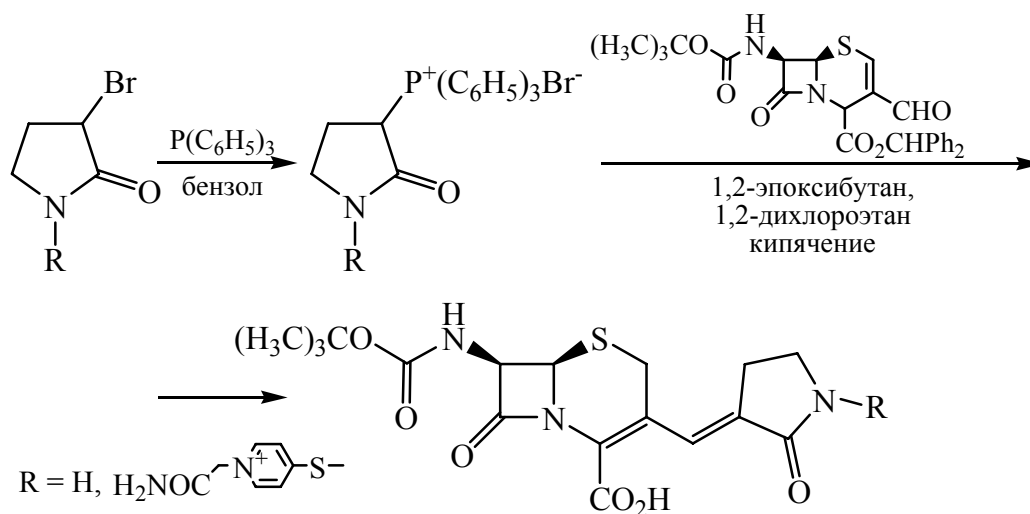
Y. Du и D. Wiemer [191] исследовали возможность получения фосфонолактамов. С этой целью они вводили в реакцию 2-пирролидоны с диэтоксифосфорхлоридом в тетрагидрофуране (ТГФ) в присутствии литийдиизопропиламида (ЛДА) и 30%-ной перекиси водорода при температуре -78°C . Выходы фосфонолактамов достигали 75%. По мнению авторов реакции идут по следующей схеме [191]:



Следует отметить, что при отсутствии заместителя в третьем положении пирролидонового цикла эти же авторы [191] наряду с *моно*-аддуктами выделили и продукты *бис*-присоединения с выходом до 12%.



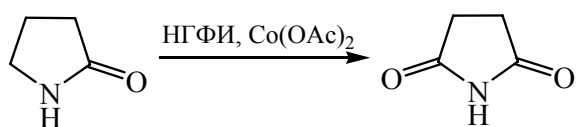
С целью получения антибиотика цефалоспорины I. Heinze-Krauss и соавторы [192] осуществили взаимодействие N-замещённых 3-бром-2-пирролидонов с трифенилфосфином, получив соответствующие продукты замещения с выходами до 75%; их последующие превращения привели к аналогам цефалоспорины.



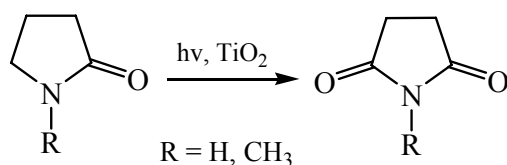
По результатам исследования антибактериальной активности полученные производные 2-пирролидона оказались эффективны против *Enterococcus faecalis* и *Staphylococcus aureus* [192].

2.9. Окисление 2-пирролидонов

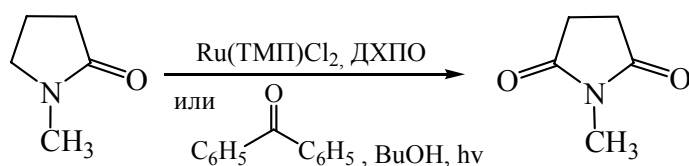
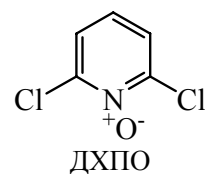
Описано окисление 2-пирролидона кислородом воздуха в присутствии *N*-гидроксифталимида (НГФИ) и соли кобальта (II) при 80°C в течение 5 часов; сукцинимид выделен с выходом 97% [193].



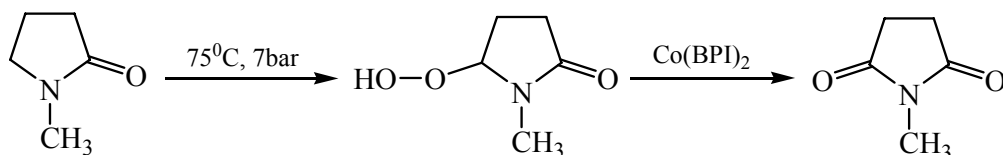
J. Pavlik с соавторами [194] осуществили окисление 2-пирролидона и 1-метил-2-пирролидона облучением их водных растворов в присутствии оксида титана в атмосфере кислорода в течение 6 часов. Выходы сукцинимидов составили 90 и 60% соответственно.



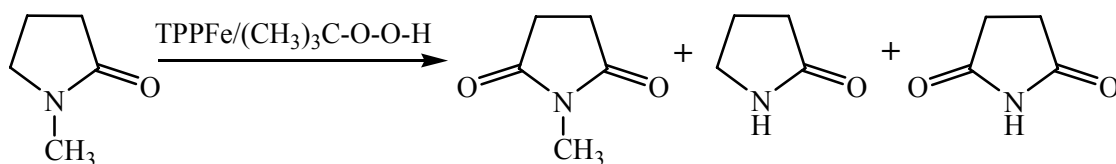
Авторы работ [195, 196] показали эффективность применения рутениевых катализаторов в процессах окисления циклических амидов. Например, окисление 1-метил-2-пирролидона в присутствии комплекса $\text{Ru}(\text{TMPP})\text{Cl}_2$ и 2,6-дихлорпиридин-*N*-оксида (ДХПО), в сухом бензоле в течение 48 часов позволило получить *N*-метилсукцинимид с высоким выходом (91%) [196]. При облучении (150 Вт) раствора 1-метил-2-пирролидона в бутаноле в присутствии бензофенона в атмосфере кислорода *N*-метилсукцинимид образуется с выходом 60% [195].



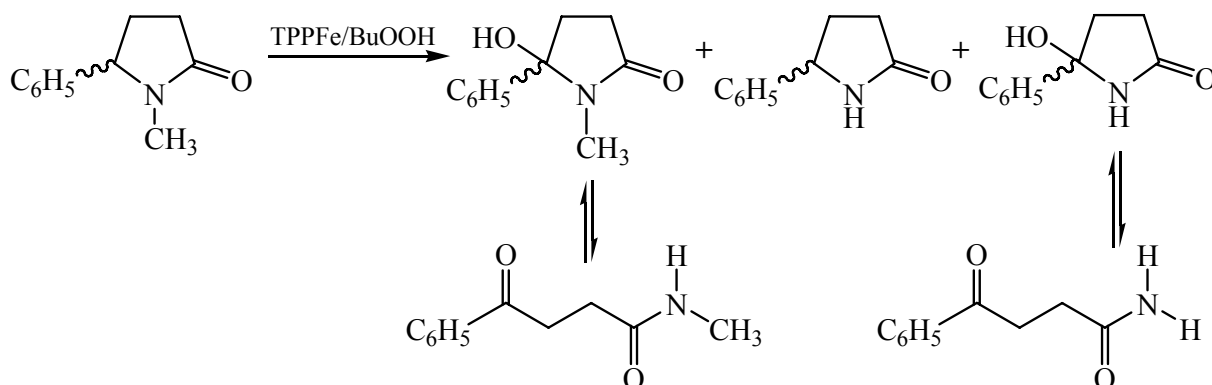
В работе [197] описаны реакции окисления 1-метил-2-пирролидона в среде кислорода при температуре 75°C и без облучения. В этих условиях авторы получили пероксид 1-метил-2-пирролидона, дальнейшая обработка которого 1,3-бис(2-пиридилимино)изоиндолинкобальтатом [Co(BPI)₂] привела к выделению *N*-метилсукцинимида с выходом 67%.



J. Пей и другие [198] показали, что окисление 1-метил-2-пирролидона в хлороформе в присутствии тетрафенилпорфирин железа (III) (TPPFe) и *трет*-бутилпероксида приводит к выделению смеси *N*-метилсукцинимида, 2-пирролидона и сукцинимида.



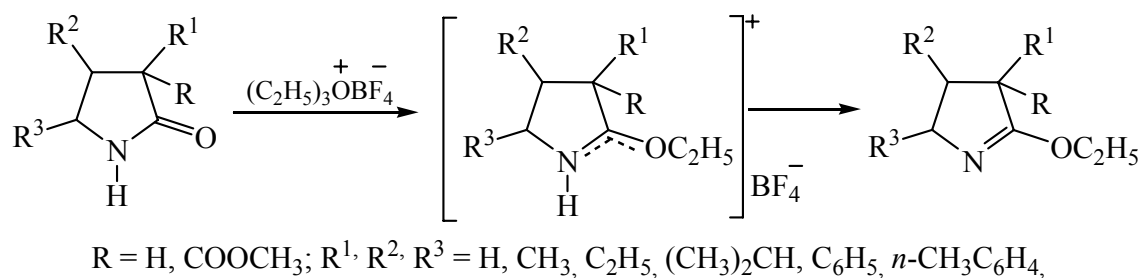
Эти же авторы [198] отмечают, что при окислении *N*-метил-5-фенил-2-пирролидона в аналогичных условиях образуется смесь 1-метил-5-гидрокси-5-фенил-, 5-гидрокси-5-фенил- и 5-фенил-2-пирролидонов, причем продукты окисления находятся в растворе в равновесии с открытоцепной формой.



Таким образом, реакции окисления коммерчески доступных 2-пирролидонов в различных условиях могут быть использованы как один из методов получения сукцинимида и его производных.

2.10. Реакции с триэтилоксонийфторборатом

Описаны примеры реакций замещённых 2-пирролидонов с оксониевыми солями. Например, осуществлено алкилирование 4-алкил(арил)-, 4-алкил(арил)-3-алкоксикарбонил-2-пирролидонов триэтилоксонийфторборатом (ТЭОФБ) в безводном хлороформе при температуре 20°C-25°C в течение 6 часов [199].



Авторы работы [199] считают, что высокая электрофильность ТЭОФБ предопределяет направление этой реакции как О-алкилирование с образованием 2-этоксипирролинов. Строение синтезированных веществ охарактеризовано данными ИК и ЯМР¹Н спектроскопии. По мнению авторов полученные этоксипирролины представляют интерес как потенциально биологически активные вещества, а также могут использоваться в синтезе разнообразных гетероциклических соединений.

2.11. Химические свойства 3-алкоксикарбонил-2-пирролидонов

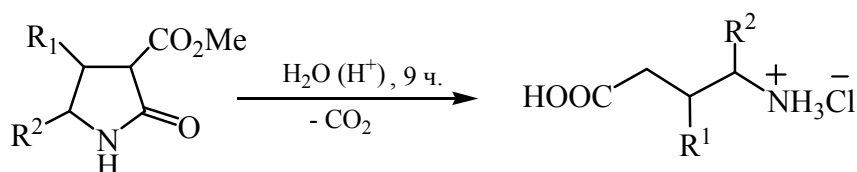
Анализ литературных источников по химическим превращениям 2-пирролидона свидетельствует о его высокой реакционной способности и возможности протекания реакций по нескольким реакционным центрам, причём они идут, преимущественно, в присутствии катализаторов основного характера с атакой по С³- и N-атомам пирролидинового цикла.

В то же время, особенности строения молекул ярких представителей замещённых 2-пирролидона — 3-алкоксикарбонил-2-пирролидонов, содержащих уникальную гетероциклическую структуру, сочетающую в молекуле С³Н- и NH-кислотные центры, карбонильную группу

лактама и сложноэфирную функцию - открывают ещё большие перспективы для их активного участия в химических превращениях.

2.11.1. Кислотный и щелочной гидролиз

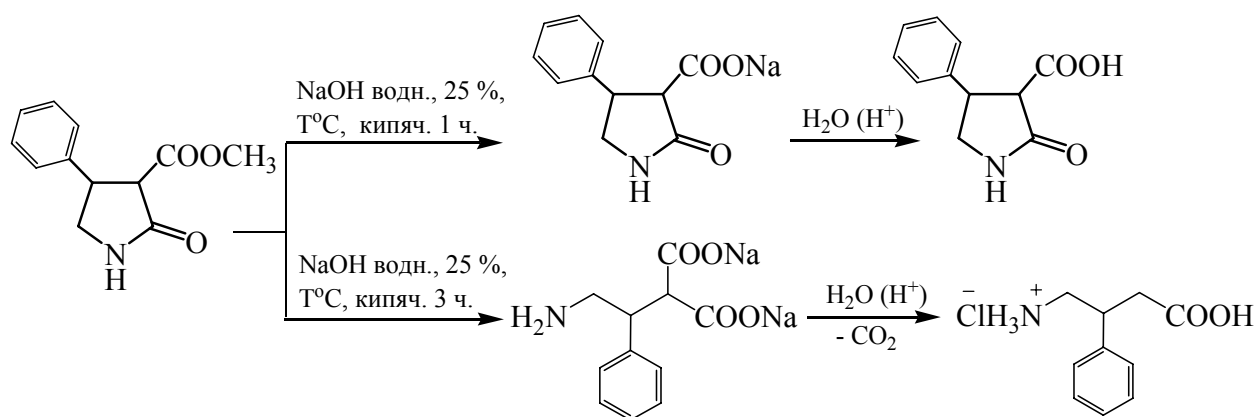
Многолетние исследования по синтезу потенциально биологически активных γ -аминокислот, проводимые на кафедре органической химии РГПУ им. А.И. Герцена, показали, что 3-алкоксикарбонил-2-пирролидоны являются ценными исходными веществами в синтезе алкил-, арил- и гетарилпроизводных ГАМК. Так, кипячение пирролидонкарбоксилатов в 6 н соляной кислоте в течение 9 часов сопровождается гидролизом сложноэфирных групп, декарбоксилированием 2-пирролидон-3-карбоновых кислот, раскрытием лактамного цикла и выделением соответствующих гидрохлоридов замещённых ГАМК с высокими выходами [200, 201].



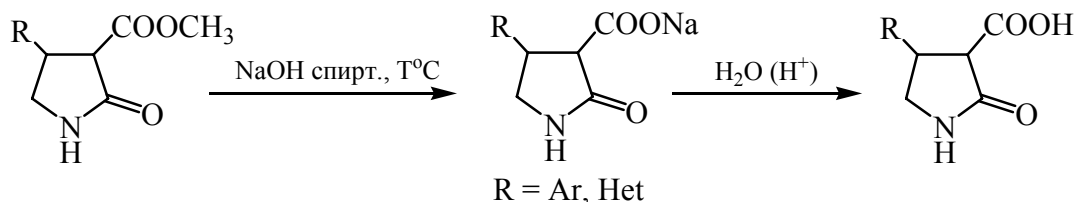
$R^1 = \text{C}_6\text{H}_5$, 4- $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$, 4- $\text{CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4$, 4- $(\text{CH}_3)_2\text{NC}_6\text{H}_4$, 4- ClC_6H_4 , 4- $\text{O}_2\text{NC}_6\text{H}_4$, 4- $\text{H}_2\text{NC}_6\text{H}_4$, 3-пиридил-, 1-метилбензимидазол-2-ил-, индол-3-ил-, 1-метилиндол-3-ил-, 1-бензилиндол-3-ил-, 2-метилиндол-3-ил-, 1,2-диметилиндол-3-ил-, 1-бензил-2-метилиндол-3-ил- и др.; $R^2 = \text{H}$, C_6H_5

Иное поведение пирролидонкарбоксилатов наблюдается в условиях щелочного гидролиза [60, 78, 79, 202-204]. Например, изучены [78] превращения 4-фенил-3-этоксикарбонил-2-пирролидона, протекающие в водных растворах гидроксида натрия различной концентрации (10%, 15%, 25%, 40%) при продолжительности реакции от одного до пяти часов. В отличие от кислотного гидролиза, кипячение пирролидонкарбоксилата в 10%- или 15%-ном водном растворе гидроксида натрия и при продолжительности гидролиза от одного до пяти часов приводит только к омылению сложноэфирных групп; при подкислении гидролизата с хорошими выходами выделялись пирролидон-3-карбоновые кислоты.

Вместе с тем, кипячение пирролидонкарбоновых эфиров в 25%-ном растворе гидроксидов натрия в течение пяти часов сопровождалось омылением сложноэфирных функций и раскрытием лактамного цикла. Последующее подкисление гидролизата приводило к соответствующим гидрохлоридам γ -аминомасляных кислот [78].



Отметим что, при кипячении пирролидонкарбоксилатов в спиртовом растворе гидроксида калия (натрия) в течение 10-30 минут также были получены пирролидон-3-карбоновые кислоты [60, 202 - 204].



Аналогичные превращения осуществлены в присутствии гидроксида натрия в тетрагидрофуране при охлаждении до 0°C [79].

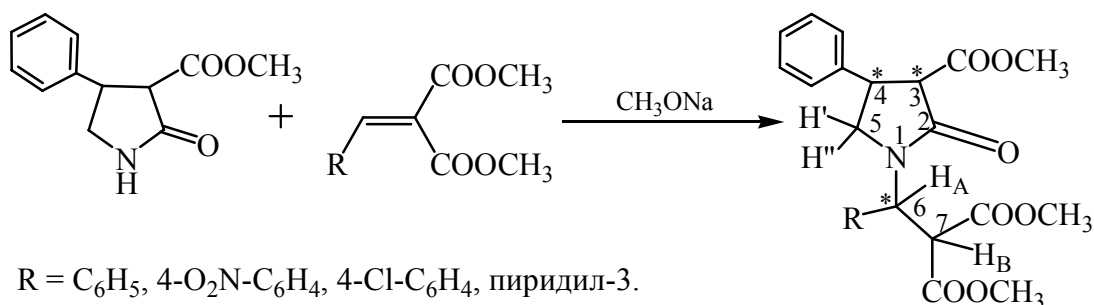
Таким образом, 3-алкоксикарбонил-2-пирролидоны являются наиболее удобными и перспективными исходными веществами для получения соответствующих алкил-, арил- и гетарилпроизводных 2-пирролидона и ГАМК.

В рамках исследований, направленных на разработку удобных методов получения практически полезных пирролидонсодержащих веществ, нами [68, 205 -214] изучено химическое поведение пирролидонкарбоксилатов во взаимодействии с неперелечными соединениями, содержащими активированную

углерод-углеродную двойную связь, а именно – с 2-арил-(гетарил)-1-нитро- и 1,1-диметоксикарбонилэтенами - наиболее доступными и перспективными в прикладном аспекте реагентами.

2.11.2. Взаимодействие с 2-арил(гетарил)-1,1-диметоксикарбонилэтенами

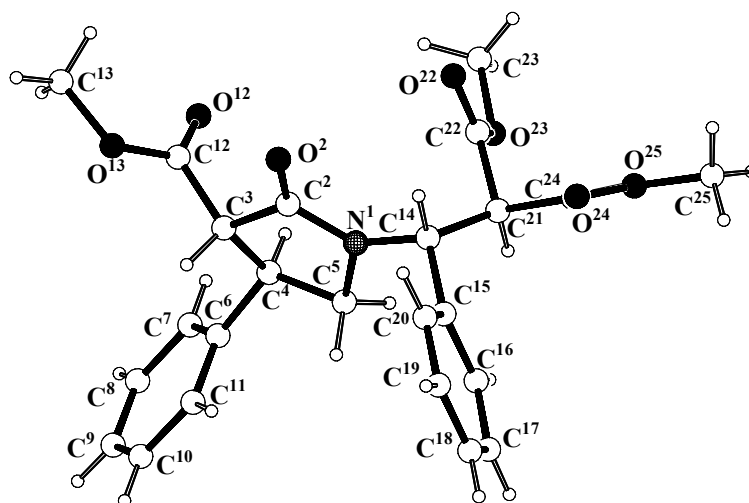
Реакции пирролидонкарбоксилатов с бензальмалоновым эфиром и его аналогами в литературе представлены примерами только наших исследований [210 - 213]. Показано, что взаимодействие 3-метоксикарбонил-4-фенил-2-пирролидона с 2-арил(гетарил)-1,1-диметоксикарбонилэтенами, протекает в метаноле в присутствии метилата натрия при температуре 18°C [210]; установлено, что реакции нуклеофильного присоединения идут по атому азота пирролидонового цикла и наиболее эффективно - при использовании полуторкратного избытка пирролидонкарбоксилата и при наличии в арильном заместителе неопредельного партнера электроноакцепторной нитрогруппы (выход до 92%).



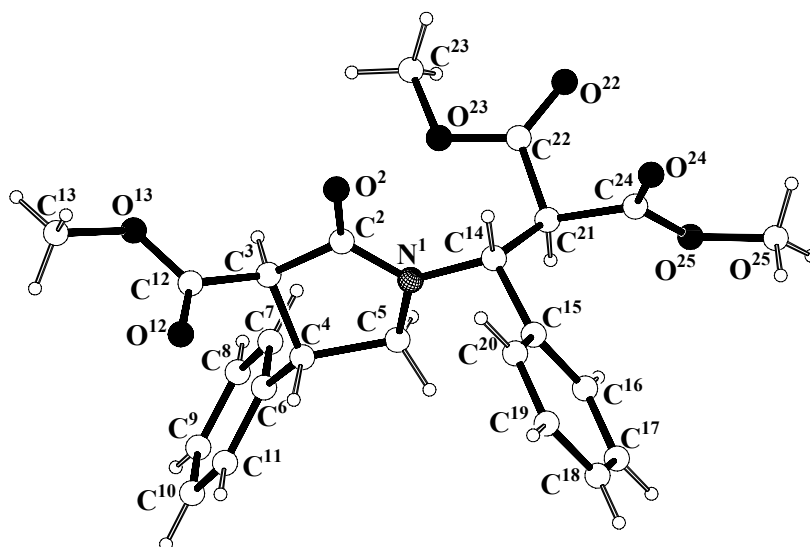
Образующиеся 1-[1-арил(гетарил)-2,2-диметоксикарбонилэтил]-3-метоксикарбонил-4-фенил-2-пирролидоны выделены в виде смесей двух диастереомеров (в соотношении 1 : 1), которые разделены дробной перекристаллизацией на индивидуальные диастереомеры «а» и «б». Их строение изучено методами ИК и ЯМР ¹H, ¹³C спектроскопии с применением HETCOR эксперимента. На основании анализа спектров ЯМР ¹H выявлены эмпирические аналитические признаки, позволяющие отнести диастереомеры к «а» или «б» форме, а именно – сопоставление разностей величин химсдвигов сигналов метиновых (H_A, H_B) протонов диалкоксикарбонилэтильного фрагмента

и метиленовых (C^5H' , C^5H'') протонов пирролидинового цикла. К диастереомерам «а» отнесены изомеры с меньшими значениями $\Delta\delta_{H_{AB}}$ и $\Delta\delta_{H'H''}$, а к «б» - изомеры с их большими величинами [210].

Методом РСА изучено пространственное строение диастереомеров 1-(2,2-диметоксикарбонил-1-фенилэтил)-3-метоксикарбонил-4-фенил-2-пирролидона: в их молекулах структуры гетероциклов близки к конформации « C^4 -конверт», при этом они имеют конфигурации хиральных центров 3S, 4R, 14R – для «а» и 3R, 4S, 14R – для «б».



rel (3S, 4R и 14 R)



rel (3R, 4S и 14 R)

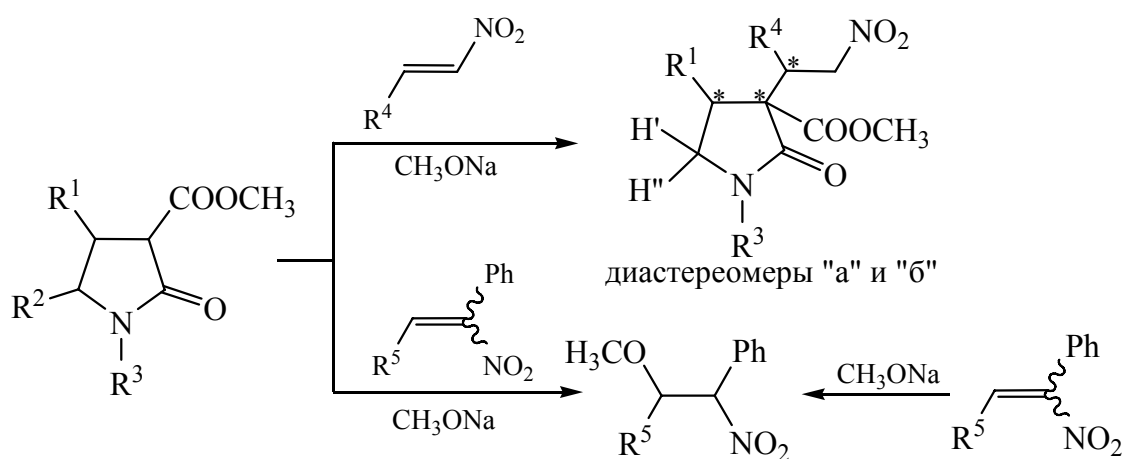
Геометрия диастереомеров «а» и «б» 1-(2,2-диметоксикарбонил-1-фенил-этил)-3-метоксикарбонил-4-фенил-2-пирролидона по данным РСА [210].

В кристаллах формируются супрамолекулярные структуры за счет реализации межмолекулярных водородных связей С-Н...О типа и $\pi\cdots\pi$ взаимодействий.

2.11.3. Взаимодействие с 2-арил(гетарил)-1-нитроэтенами

Исследование реакций 4-моно-, 4,5-дизамещённых и N-замещённых 3-метоксикарбонил-2-пирролидонов с 2-арил(гетарил)-1-нитроэтенами и их *гем*-фенилзамещёнными аналогами показало, что процессы протекают в препаративно удобных условиях и приводят к продуктам AdN, представляющим большой интерес для синтеза практически полезных веществ [68, 205 - 207, 209, 213, 214].

Реакции 4-фенил-, 4,5-диарил-, 4-арил(гетарил)-5-фенил-2-пирролидон-3-карбоксилатов с серией 2-арил(гетарил)-1-нитроэтенон и их *гем*-замещённых аналогов - 2-фенил- и 2-(1-метилбензимидазол-2-ил)-1-нитро-1-фенилэтенон проводили в присутствии метилата натрия в среде метилового спирта при комнатной температуре.



$R^1 = C_6H_5$, 3-пиридил-, 1-метилбензимидазол-2-ил-; $R^2 = H, C_6H_5$;
 $R^3 = H, XCHCH(COOCH_3)_2$, где $X = C_6H_5, 4-ClC_6H_4, 4-O_2NC_6H_4, 3-пиридил$;
 $R^4 = C_6H_5, 4-CH_3C_6H_4, 4-CH_3OC_6H_4, 4-(CH_3)_2NC_6H_4, 4-ClC_6H_4, 4-O_2NC_6H_4$,
 3-пиридил-, 2-фурил-, 1-метилбензимидазол-2-ил-, индол-3-ил-,
 1-метилиндол-3-ил-, 1-бензилиндол-3-ил-, 2-метилиндол-3-ил-, 1,2-диметилиндол-3-ил-,
 1-бензил-2-метилиндол-3-ил-; $R^5 = C_6H_5, N$ -метилбензимидазол-2-ил-

Установлено, что только 4-моно- и 1,4-дизамещённые пирролидон-3-карбоксилаты легко образуют C^3 -продукты нуклеофильного присоединения

с 2-арил(гетарил)-1-нитроэтенами, но не реагируют с их 1-фенилзамещёнными аналогами. 4,5-Диарил- и 4-гетарил-5-фенилпирролидонкарбоксилаты оказались инертны по отношению ко всему изучаемому ряду нитроалкенов; причём в случае реакции 4,5-дизамещённых пирролидонкарбоксилатов с 2-арил(гетарил)-1-нитро-1-фенилэтенами в метаноле выделены лишь соответствующие продукты метоксилирования [209, 214].

Кроме того, в реакциях 4-моно- и 1,4-дизамещённых пирролидон-3-карбоксилатов с исследуемым рядом монозамещённых нитроэтенев наблюдалась зависимость эффективности протекания процесса от природы заместителя в молекуле нитроалкена. Например, 3-метоксикарбонил-4-фенил-2-пирролидон с арил-, пиридил-, фурил- и бензимидазолилнитроэтенами образует целевые продукты при эквимольном соотношении реагентов с выходами 78-96 %, а с индолилнитроалкенами выходы C^3 -аддуктов составили 53 – 63 % даже при использовании полуторакратного избытка пирролидонкарбоксилата, что связано, по-видимому, с электронной природой заместителей в молекулах нитроэтенев и особенностью выделения аддуктов, содержащих ацидофобный гетероцикл [205 - 207].

4-Моно- и 1,4-дизамещённые нитроэтилпирролидонкарбоксилаты, выделенные в виде смесей двух диастереомеров, разделены методом дробной кристаллизации на диастереомеры «а» и «б».

Ранее в работах [205 - 207] был описан синтез фенил-, *n*-метилфенил-, *n*-метоксифенил- и *n*-нитрофенилнитроэтилпроизводных 4-фенилпирролидонкарбоксилатов, причём по данным авторов работы [206] они были получены в виде одного диастереомера, а не двух, как в нашем исследовании [214]. Все ранее полученные нитроэтилпирролидонкарбоксилаты авторами работ [205 - 207] были охарактеризованы лишь данными ИК спектроскопии и элементного анализа.

Строение синтезированных нами 4-моно- и 1,4-дизамещённых нитроэтилпирролидонкарбоксилатов подтверждено методами ИК, ЯМР 1H и ^{13}C спектроскопии с использованием 2D-эксперимента. На основании анализа

спектров ЯМР ^1H выявлены эмпирические аналитические признаки для определения диастереомерной принадлежности нитроэтилпирролидонкарбоксилатов к «а» или «б» форме, а именно – сопоставление разностей величин химсдвигов сигналов метиленовых ($\text{C}^5\text{H}'$, $\text{C}^5\text{H}''$) протонов пирролидонового цикла и метиновых (H_A , H_B) протонов диалкоксикарбонилэтильного фрагмента. Диастереомеры 4-мононитроэтилпирролидонкарбоксилатов с большим значением $\Delta\delta\text{H}'\text{H}''$ отнесены к ряду «а», с меньшим значением – к «б» ряду. Диастереомеры 1,4-дизамещённых нитроэтилпирролидонкарбоксилатов с меньшим значением $\Delta\delta\text{H}_\text{A}\text{H}_\text{B}$ и большим значением $\Delta\delta\text{H}'\text{H}''$ отнесены к «а» форме, а с большей величиной $\Delta\delta\text{H}_\text{A}\text{H}_\text{B}$ и меньшим значением $\Delta\delta\text{H}'\text{H}''$ – к «б» форме [209, 214].

Отметим, что полученные нитроэтилпирролидонкарбоксилаты, содержащие в составе молекул как арильные, так арильные и гетарильные заместители одновременно, являются ценными интермедиатами в синтезе представителей принципиально нового типа 3,3'-спироби[2-пирролидонов] и замещённых ГАМК.

Выше приведённый анализ литературных источников иллюстрирует значительный интерес современных химиков к фармакофорной гетероциклической структуре 2-пирролидона и его замещённым, о чём свидетельствует их широкое использование в синтезе фрагментов природных соединений, алкалоидов, антибиотиков и других биологически активных веществ.

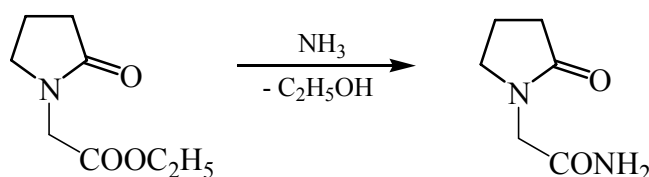
ГЛАВА 3

Пирацетам и его аналоги:

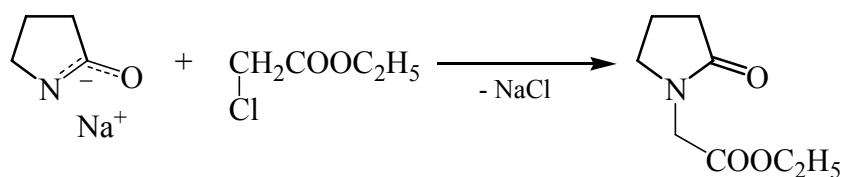
способы получения и биологическая активность

3.1. Методы получения и биологическая активность пирацетама

Конец 70-х и начало 80-х годов – это период создания и внедрения в клиническую практику новой группы психотропных средств – ноотропных препаратов, первым представителем которых является 2-оксо-1-пирролидинилацетамид – пирацетам (ноотропил). Впервые пирацетам был получен фирмой UCS (Бельгия) в 1963 году как N-карбамоилметильное гетероциклическое производное γ -аминомасляной кислоты – ГАМК [215]. Он был синтезирован путем аминирования этил 2-оксо-1-пирролидинилацетата газообразным аммиаком [215].



В свою очередь, этил 2-оксо-1-пирролидинилацетат получен реакцией алкилирования 2-пирролидона (его натриевой соли) этил монохлорацетатом [215].



Следует отметить, что впервые алкилирование 2-пирролидона этиловым эфиром монохлоруксусной кислоты осуществил J. Tafel ещё в 1907 году [216].

Всестороннее исследование фармакологической активности пирацетама позволило рекомендовать его для лечения заболеваний нервной системы, а также головного мозга. Пирацетам назначают при лечении болезни Паркин-

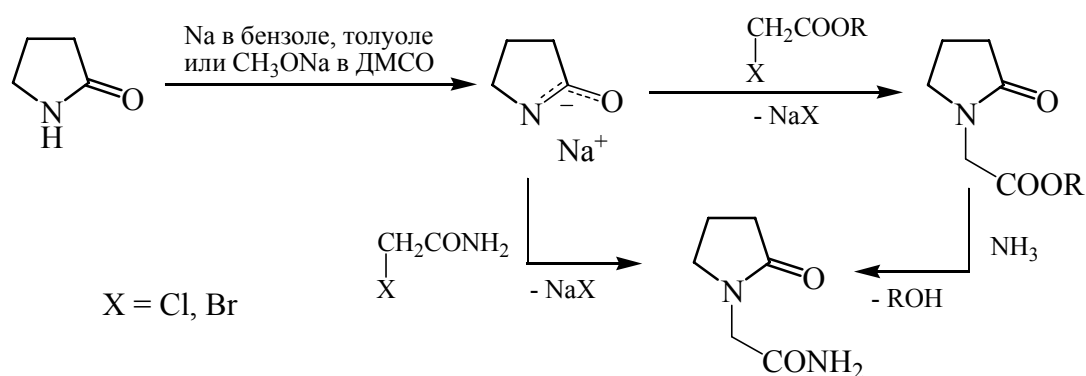
сона, атеросклерозе головного мозга, шизофрении [217, 218], при снижении интеллектуальных функций и нарушениях эмоционально-волевой сферы [219-226].

Пирацетам применяют и как антитромбический [227, 228], антиаритмический [229] препарат. Он стимулирует двигательную активность организма [230]; этот препарат используется в педиатрической практике, например, для лечения серповидно-клеточной анемии и церебрастенических нарушений [222, 231].

В литературных источниках описано применение пирацетама в случаях острого отравления алкоголем, морфином, барбитуратами [222, 232]; в 1999 году обнаружено положительное действие пирацетама при лечении поли-морфонуклеарного лейкоза [233].

Широкое использование пирацетама в медицинской практике привело к поиску наиболее удобных методов его получения.

В настоящее время известно, что в основе большинства разработанных методик получения пирацетама лежат реакции алкилирования 2-пирролидона амидами или эфирами галогенкарбоновых кислот с последующим аминированием полученных N-эфиров.



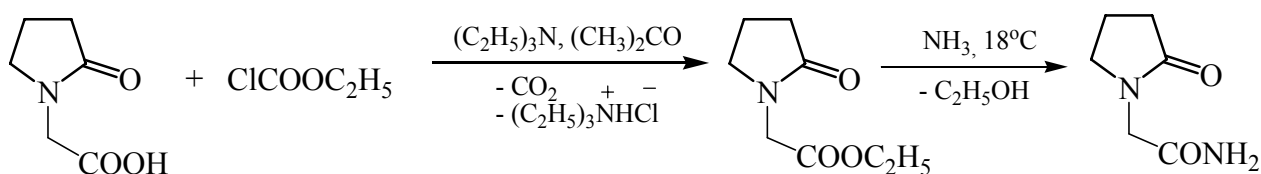
Эти методики отличаются способами получения аниона 2-пирролидона [234-236], алкилирующими агентами [234-237], а также способами аминирования синтезированных N-эфиров [234, 236]. Так, например, натриевую соль 2-пирролидона получают при взаимодействии лактама с металлическим на-

трием в толуоле при 105⁰С [234] или в бензоле при 75⁰С [236]. Для этих целей успешно используют и метилат натрия в диметилсульфоксиде (ДМСО) при температуре 80⁰С [235, 237].

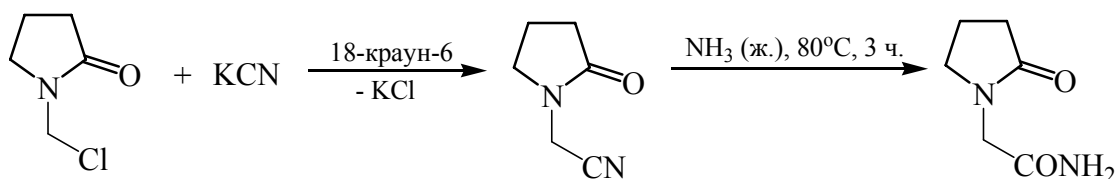
В качестве алкилирующих агентов наиболее часто используются эфиры галогенкарбоновых кислот [234-236]; амиды соответствующих кислот применяются довольно редко [237].

Аминирование эфиров 2-оксо-1-пирролидинилуксусной кислоты осуществляется, как правило, газообразным аммиаком в растворителе – метило-вом спирте при 65÷70⁰С [234] или водным аммиаком без нагревания при ат-мосферном давлении [236]. Выход пирацетама по описанным методикам [234-237] колеблется от 50% до 80%.

В патентной литературе [238-240] приводятся и другие примеры полу-чения пирацетама. Например, он синтезирован с довольно высоким выходом (80%) из 2-оксо-1-пирролидинилуксусной кислоты и хлорформиата с после-дующим аминированием полученного эфира 2-пирролидон-1-уксусной ки-слоты газообразным или водным аммиаком [238].

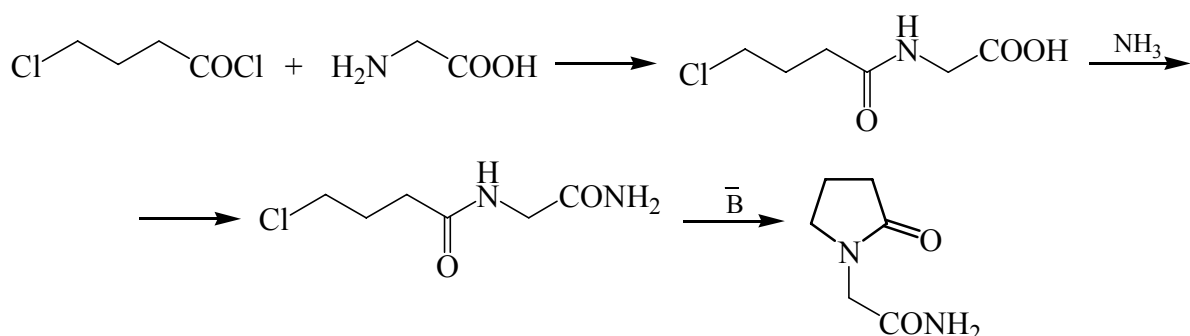


S. Artus и J. Juan [241] осуществили синтез пирацетама, используя в ка-честве исходного вещества 1-хлорметил-2-пирролидон. Конденсация его с цианистым калием в присутствии катализатора краун-эфира и последующее взаимодействие цианопроизводного 2-пирролидона с аммиаком привели к выделению пирацетама.

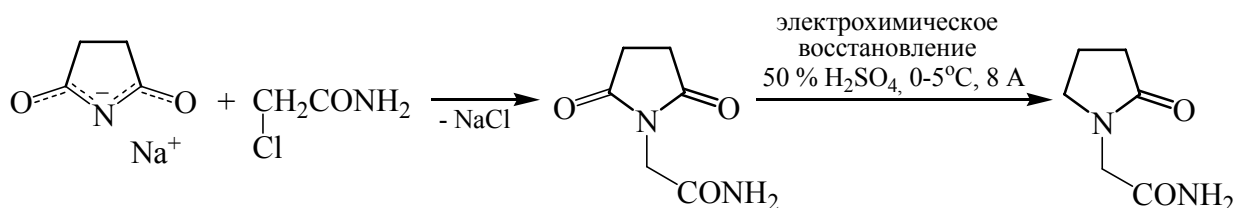


Использование ядовитых цианидов и дорогостоящих краун-эфиров делает этот метод малоперспективным, несмотря на хороший выход пирацетама (68%).

Фармацевтическая фирма «PLIVA» (Югославия) запатентовала способ получения пирацетама, основанный на реакции хлорангида γ -галогенмасляной кислоты с глицином, дальнейшем аминировании продукта реакции и последующей циклизации амида в присутствии основания [242].



Другой способ заключается в алкилировании аниона сукцинимиды амидом монохлоруксусной кислоты и последующем электрохимическом восстановлении продукта реакции (амида 2,5-диоксопирролидина) в 50% растворе серной кислоты при $0 \div 5^\circ\text{C}$ [243].



В более поздних работах авторы [244] предложили применять в качестве алкилирующего агента не только хлор-, но и бромацетамид. Существенным недостатком этого метода является необходимость использования электрохимического восстановления и низкий выход пирацетама (40%).

Таким образом, анализ литературных источников показывает, что в настоящее время имеются разнообразные методы получения пирацетама. Однако некоторые из них требуют использования дорогостоящих реактивов или

оборудования, для других необходимо сложное аппаратное оформление синтезов и т.д..

Наиболее удобным способом синтеза пирацетама по-прежнему остается метод, основанный на реакции алкилирования 2-пирролидона галогенацетатом и последующем аминировании образующегося эфира 2-оксо-1-пирролидинилуксусной кислоты.

3.2. Структурные аналоги пирацетама: способы получения и биологическая активность

Ценные фармакологические свойства пирацетама стимулировали поиск биологически активных веществ в ряду его структурных аналогов.

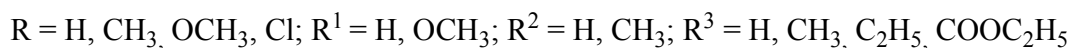
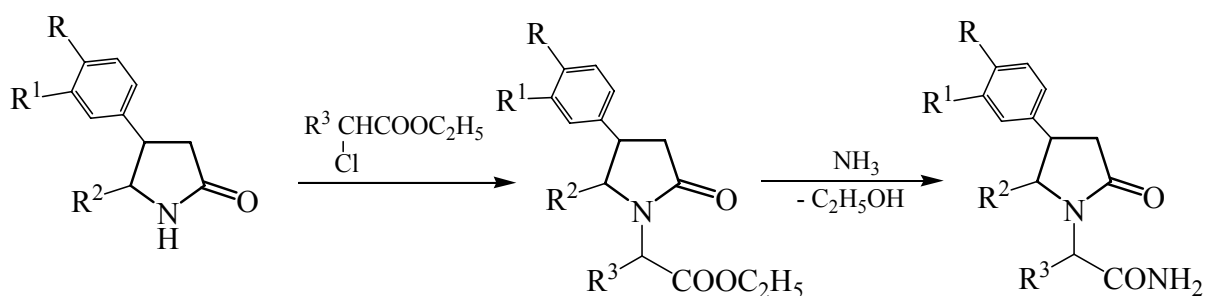
Следует отметить, что трансформация структуры молекулы 2-оксо-1-пирролидинилацетамида осуществляется по следующим направлениям:

- варьирование заместителей в 3, 4 и 5 положениях гетероцикла;
- одновременное варьирование заместителей в гетероцикле и амидной группе;
- изменение длины углеводородной цепи в заместителе при атоме азота гетероцикла;
- введение в амидную функцию различных групп, замена лактамного и ацетамидного карбониллов на иминогруппу и другие функции;
- тионирование его лактамной и амидной функций различными тионирующими агентами.

В результате этих исследований синтезирована серия новых биологически активных производных пирацетама. Среди них наиболее изученными являются: фенотропил (карфедон), оксирацетам, леветирацетам, нефирацетам, прамирацетам.

3.2.1. Аналоги пирацетама, содержащие заместители в пирролидоновом цикле

В результате систематического изучения химии и биологической активности арилпроизводных α -пирролидона на кафедре органической химии РГПУ им. А.И. Герцена разработан общий способ получения амидов 4-арил-2-пирролидон-1-карбоновых кислот и синтезирован большой ряд арильных аналогов пирацетама [65, 67, 245 - 248].

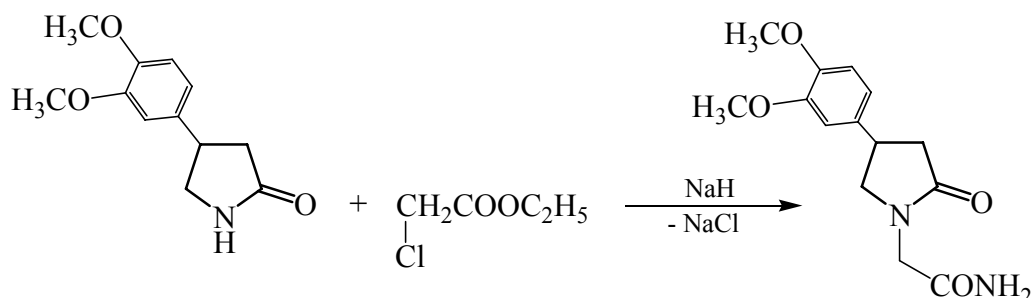


В основе метода лежит реакция алкилирования арилпирролидонов эфирами галогенкарбоновых кислот. Последующее аминирование образующихся эфиров позволяет получать различные арилпроизводные пирацетама.

4-Арил-2-пирролидоны вводились в реакцию алкилирования в виде высокореакционных анионов, полученных в результате взаимодействия первых с металлическим натрием в толуоле или гидроксидом калия в смеси растворителей диметилсульфоксид : бензол. Последующее алкилирование солей эфирами галогенкарбоновых кислот осуществлено без выделения их из реакционной массы. Синтезированные эфиры 4-арил-2-пирролидон-1-уксусных кислот подвергались аминированию газообразным аммиаком в растворе метанола при 50⁰С или при взаимодействии с 25%-ным водным раствором аммиака [67].

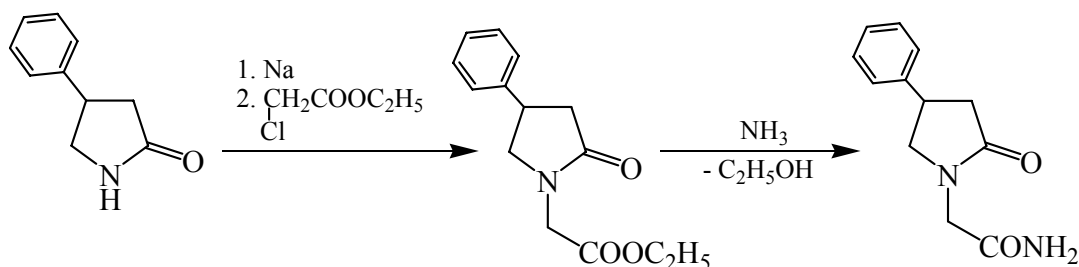
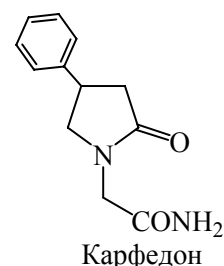
Позднее в патенте Франции [249] был описан синтез амида 4-(3,4-диметоксифенил)-2-пирролидон-1-уксусной кислоты, основанный на реакции алкилирования соответствующего 2-пирролидона хлорацетамидом в присутствии гидрида натрия. Однако выход целевого продукта по методике

[249] составляет 23%, тогда как выход этого соединения, полученного по вышеуказанному способу, составляет 41%.



В ряду производных амидов 4-арил-2-пирролидон-1-карбоновых кислот особое место занимает 1-карбамоилметил-4-фенил-2-пирролидон – фенильный аналог пирацетама (карфедон или фенотропил). Он впервые синтезирован в 1976 году на кафедре органической химии Российского государственного педагогического университета имени А.И. Герцена и оказался высоко активным отечественным структурным аналогом пирацетама [245, 250 - 252].

Карфедон (фенотропил) получен путём алкилирования 4-фенил-2-пирролидона этил монохлорацетатом и последующим аминированием газообразным аммиаком образующегося эфира 4-фенил-2-пирролидон-1-уксусной кислоты [250].

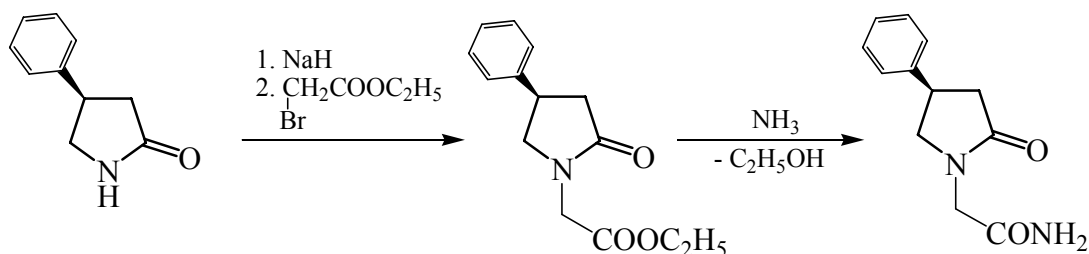


Установлено, что карфедон относится к малотоксичным препаратам (ЛД₅₀ 0.8 г/кг); он вызывает значительное и продолжительное снижение артериального давления, не угнетает дыхания [245, 250 – 253]. Карфедон обладает психостимулирующей активностью [251] и проявляет противосудорожное действие и антигипоксическую активность [252]. Он улучшает мозговое и ко-

ронарное кровообращение, обладает умеренным психостимулирующим и транквилизирующим действием. [250, 252]. Такое сочетание выявленных фармакологических свойств карфедона (фенотропила) делают его весьма перспективным лекарственным препаратом.

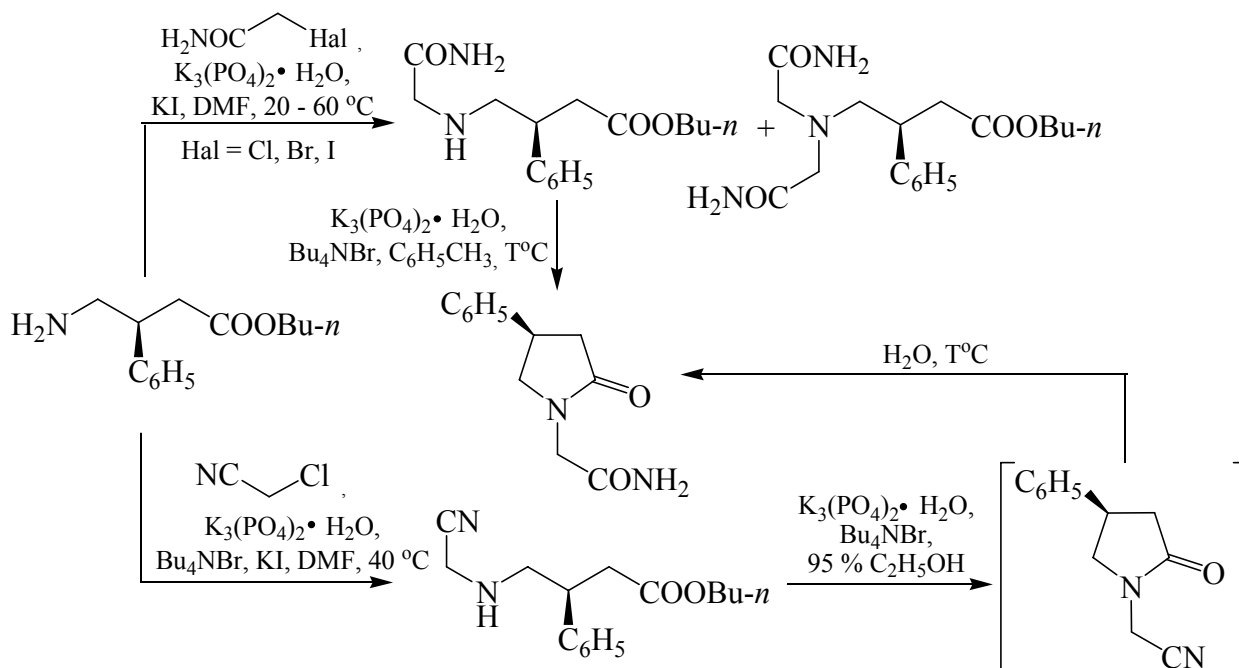
Сравнительные исследования биологической активности энантиомеров фенотропила показали, что R-изомер фенотропила обладает более выраженным миорелаксantным, анальгетическим и антидепрессantным эффектом по сравнению с оптическим антиподом [254 - 256].

В связи с этим возникла необходимость в разработке способов синтеза R- изомера фенотропила. Так, авторы патента [256] получили его R-изомер взаимодействием энантиомера 4R-4-фенил-2-пирролидона с гидридом натрия с образованием его натриевой соли и последующим алкилированием её этиловым эфиром монобромуксусной кислоты. Полученный N-эфир подвергали аммонолизу водным аммиаком и получали целевой R-изомер фенотропила с высоким выходом.



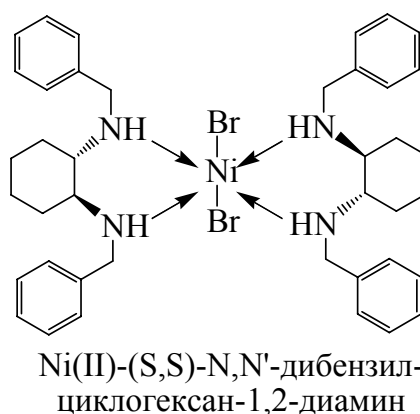
Описаны и другие способы синтеза R-изомера фенотропила. Так, например, авторы работы [257] осуществили алкилирование *n*-бутилового эфира (3R)-4-амино-3-фенилбутановой кислоты галогенацетамидом в диметилформамиде (ДМФА) в присутствии моногидрата фосфата калия. Последующая циклизация промежуточного эфира 4-карбамоилметиламино-3-фенилбутановой кислоты путём кипячения в толуоле в присутствии моногидрата фосфата калия и бромида тетрабутиламмония не сопровождалась изомеризацией и привела к выделению R-изомера фенотропила. Эти же авторы [257] осуществили синтез R-энантиомера фенотропила в аналогичных ус-

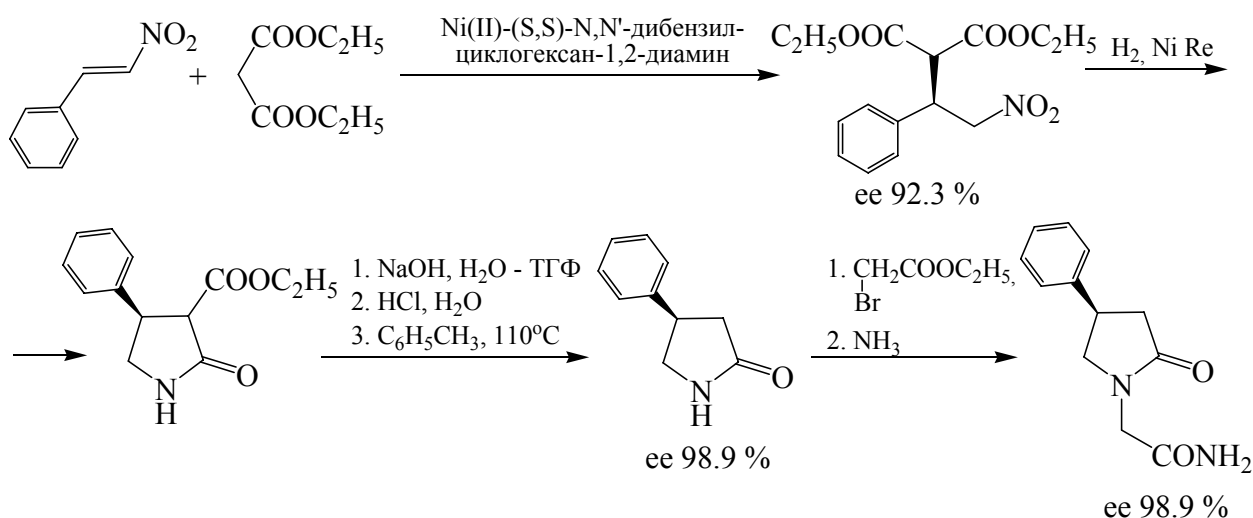
ловиях с использованием в качестве алкилирующего агента хлорацетонитрила вместо галогенацетамида.



Оба эти метода позволяют получать R-изомер фенотропила с выходами от 40% до 60 % в расчёте на *n*-бутиловый эфир (3R)-4-амино-3-фенилбутановой кислоты.

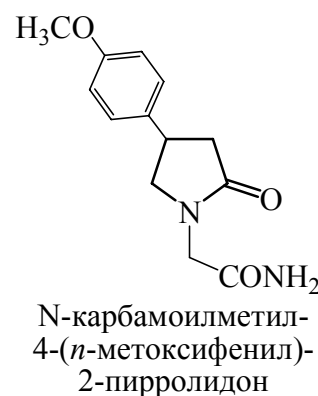
Авторы работы [258], используя метод получения 2-пирролидонов, основанный на реакции восстановления 4-нитробутаноатов, синтезировали (R) N-карбамоилметил-4-фенил-2-пирролидон [84 - 86]. Они осуществили энантиоселективное присоединение диэтилмалоната к β-нитростиролу в присутствии хирального катализатора комплекса Ni(II) с (S,S)-N,N'-дибензил циклогексан-1,2-диамином в толуоле, что привело к выделению энантиооднородного этилнитробутаноата (ее 92.3%).





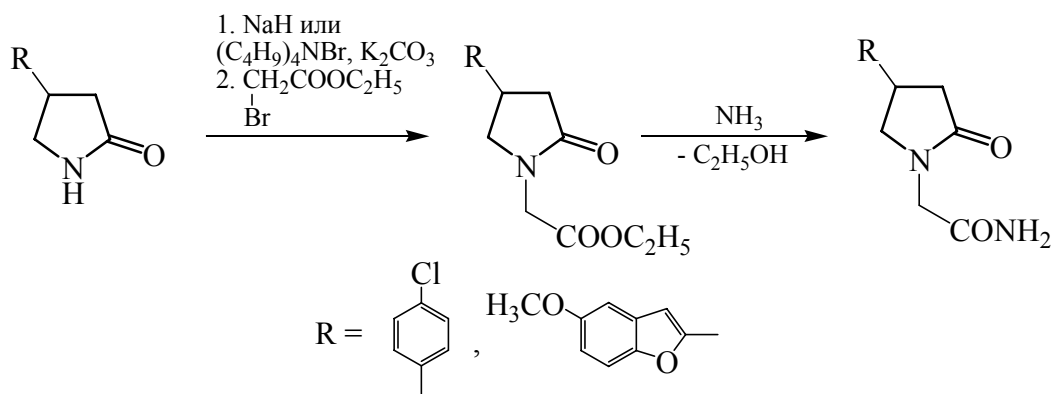
Последующий ряд превращений нитробутаноата привел к синтезу R-изомера фенотропила с высокой степенью оптической чистоты (ee 98.9 %).

Среди арильных производных 2-оксо-1-пирролидинаацетамидов, кроме карфедона, выявлена весьма перспективная субстанция - N-карбамоилметил-4-(*n*-метоксифенил)-2-пирролидон [253]. Он обладает оригинальным спектром фармакологической активности [253]. Сочетание выраженных антидепрессивного и анксиолитического эффектов с ноотропным действием оп-



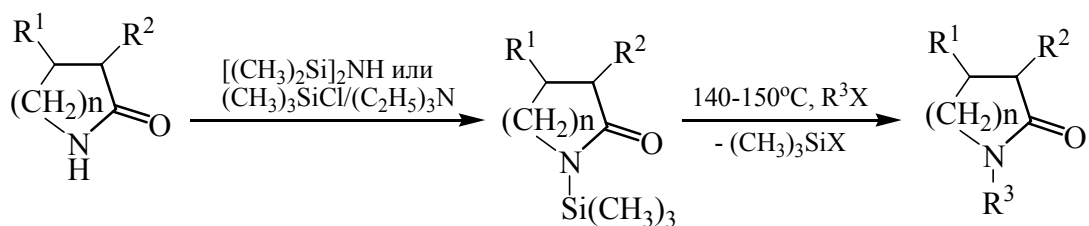
ределяет для него собственную нишу терапевтического применения определенными группами пациентов с тревожно-депрессивными расстройствами. Важным преимуществом N-карбамоилметил-4-(*n*-метоксифенил)-2-пирролидона перед многими антидепрессантами, используемыми на сегодняшний день в медицинской практике, является способность его оказывать клинически значимый эффект уже после однократного применения. Кроме того, N-карбамоилметил-4-(*n*-метоксифенил)-2-пирролидон в отличие от целого ряда применяемых антидепрессантов не нарушает память и внимание. Анксиолитический эффект его также не сопровождается нарушением памяти и внимания, снижением физической и умственной работоспособности, что выгодно отличает его от многих транквилизаторов, в частности, бензодиазепинового ряда [253].

S. Ebric с соавт. [259] получили 1-[2-оксо-4-(4-хлорфенил)]- и 1-[2-оксо-4-(5-метоксибензо[*b*]фуран-2-ил)]-пирролидинацетамиды. Так, алкилирование 4-арил-2-пирролидонов этилмонобромацетатом в присутствии гидрида натрия при кипячении в тетрагидрофуране в течение 16 часов привело к целевым продуктам с выходами 60% и 70 % соответственно. Использование условий межфазного катализа в реакции 4-арил-2-пирролидонов с этилмонобромацетатом в присутствии карбоната калия позволило авторам работы [259] повысить выход продуктов алкилирования до 66% и 86 % соответственно.



Аммонолиз N-эфиров действием водного аммиака привёл к выделению аналогов пирacetамa. Структура полученных соединений подтверждена авторами современными спектральными методами [259].

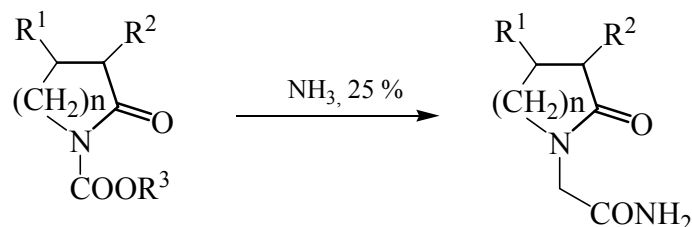
В работах [260 - 266] предложен метод синтеза N-замещенных лактамов на основе их N-силильных производных. Авторы работы [267] приводят сравнительные данные по результатам N-алкилирования лактамов с использованием их N-триметилсилильных производных и калиевых солей, получаемых из лактамов и гидроксида калия в диметилсульфоксиде или другом растворителе. Оказалось, что N-силилзамещенные соединения удается ввести в реакцию N-алкилирования лишь при сравнительно высокой температуре (140÷150°C и выше) и только с достаточно активными галогенопроизводными (бензилбромид и эфиры бромуксусной кислоты) при одновременной отгонке триметилгалогенсилана. Выходы конечных продуктов составляют 45-85%.



$n = 1-3$; $\text{R}^1 = \text{H}, \text{C}_6\text{H}_5$; $\text{R}^2 = \text{H}, \text{OSi}(\text{CH}_3)_3, \text{OH}$;

$\text{R}^3 = \text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5, \text{CH}_2\text{COOCH}_3, \text{CH}_2\text{COOC}_2\text{H}_5, \text{CH}_2\text{COO}(\text{CH}_2)_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2, \text{CH}_2\text{COOSi}(\text{CH}_3)_3$

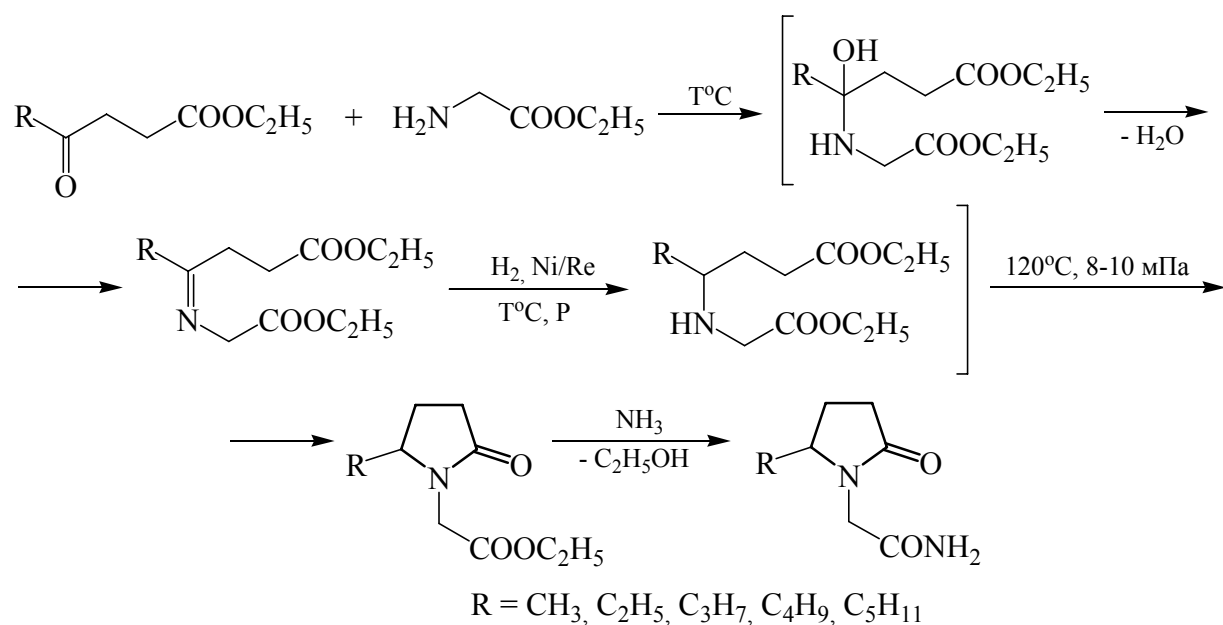
Некоторые из синтезированных метиловых и этиловых эфиров 2-пирролидон-1-уксусных кислот использованы авторами для синтеза соответствующих амидов [267].



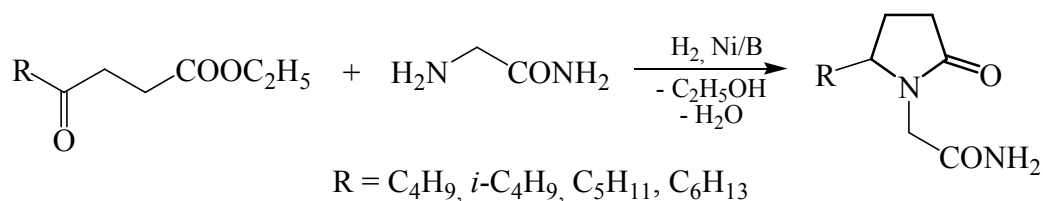
$n = 1-3$; $\text{R}^1 = \text{H}, \text{C}_6\text{H}_5$; $\text{R}^2 = \text{H}, \text{OSi}(\text{CH}_3)_3$; $\text{R}^3 = \text{CH}_3, \text{C}_2\text{H}_5$

Несмотря на то, что синтезы пирацетама и его аналогов на основе силильных производных лактамов на стадии алкилирования протекают с достаточно высоким выходом (до 85%), этот метод имеет существенные недостатки - он многостадийен и предполагает проведение реакции при высоких температурах ($\sim 150^\circ\text{C}$).

Следует отметить, что в литературных источниках приводятся обширные сведения о способах получения аналогов пирацетама, содержащих в пирролидоновом кольце алкильные заместители: CH_3- , C_4H_9- , $i\text{-C}_4\text{H}_9-$, $\text{C}_5\text{H}_{11}-$, $\text{C}_6\text{H}_{13}-$ [268-271]. В основе синтеза таких соединений лежит восстановительное аминирование эфиров кетокислот этилглицинатом в присутствии катализатора никеля на кизельгуре в слабокислой среде при температуре $100\div 120^\circ\text{C}$ и давлении 8-10 мПа. Последующее аминирование образующегося N-эфира пирролидона приводит к выделению алкильных аналогов пирацетама [268-270].



Продолжая разрабатывать методы синтеза алкильных аналогов пирацетама, эти же авторы предложили вместо эфира глицина использовать его амид и непирофорный боридный никелевый катализатор [271]. Это позволило сократить одну стадию получения целевого продукта.



Исследование биологической активности алкильных аналогов пирацетама показало, что они в отличие от незамещенного по кольцу родоначальника и арилзамещенного пирацетама не обладают ноотропной активностью. Однако их исследование вносит существенный вклад в изучение зависимости “структура вещества – биологическая активность”.

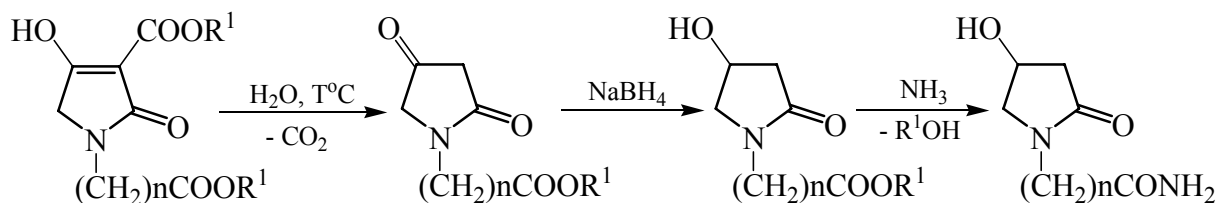
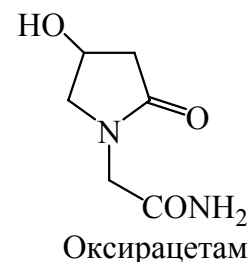
Другим хорошо изученным и фармакологически активным аналогом пирацетама является оксирацетам – 4-гидрокси-2-оксо-1-пирролидинил-ацетамид, содержащий в пирролидиноновом кольце гидроксигруппу.

Оксирацетам – ноотропный препарат; проявляет противоамнестический эффект; может быть применен как в качестве средства, стимулирующего цен-

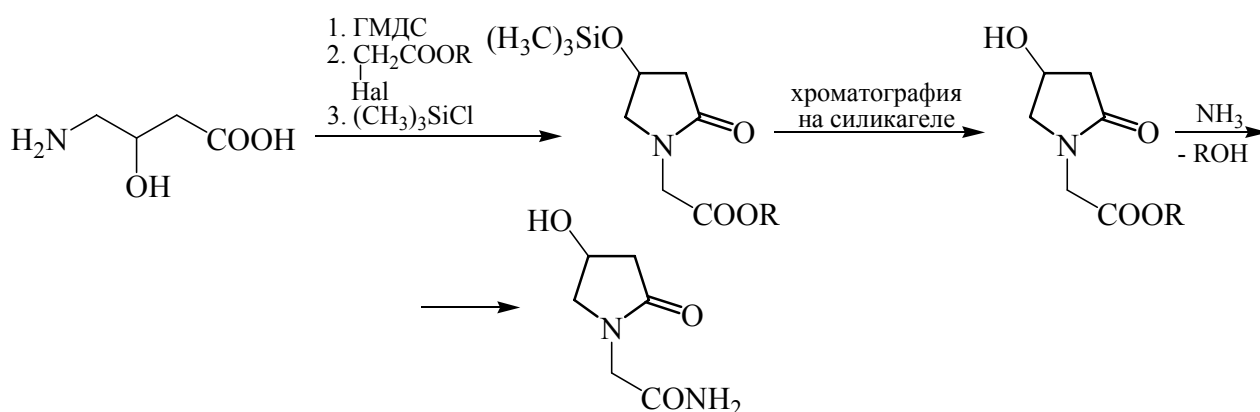
тральную нервную систему, так и в качестве противогипоксического средства. Он является антидепрессантом [272-278].

Установлено, что оксирацетам оказывает влияние на различные системы организма, в том числе на респираторную систему, стимулирует двигательную активность организма.

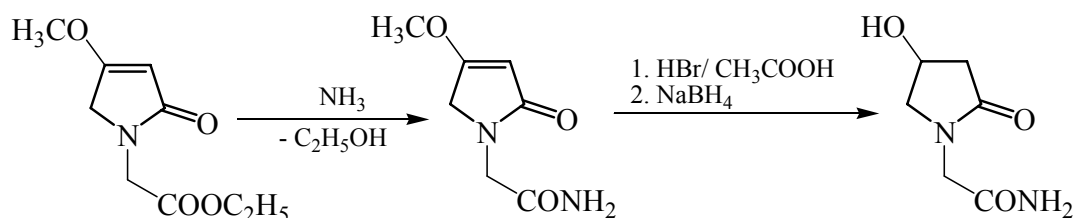
Впервые 4-гидрокси-2-оксо-1-пирролидинаацетамид был синтезирован в Италии в 1975 году [279]. Предложенный способ получения оксирацетама заключается в нагревании гидроксипроизводного Δ^3 -пирролин-2-она в протонном растворителе в присутствии воды. Процесс сопровождается гидролизом сложноэфирной группы при C^3 углеродном атоме и последующим декарбоксилированием и приводит к пирролидин-2,4-диону. Селективное восстановление C^4 карбонильной группы и аминирование полученного этил 4-гидрокси-2-пирролидин-1-илацетата позволило получить оксирацетам.



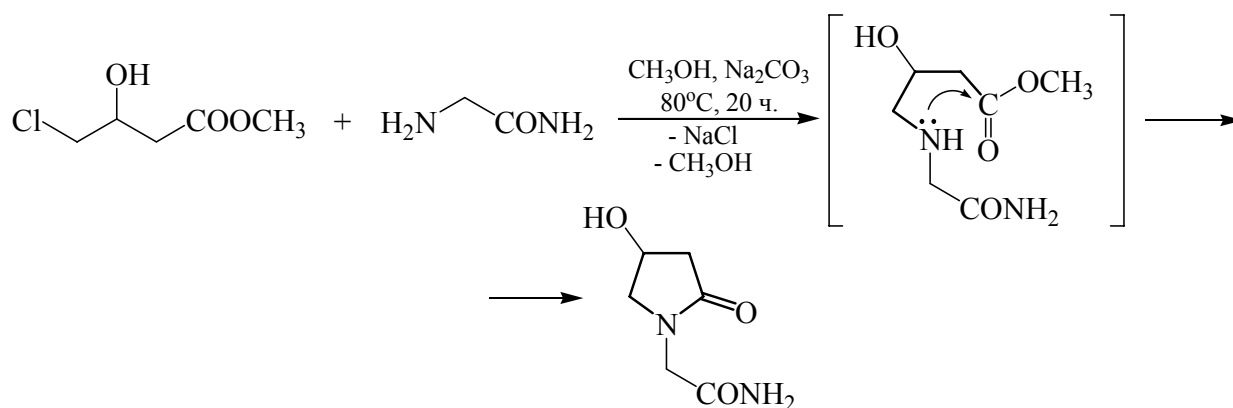
Позднее эти же авторы [280] с целью повышения выхода оксирацетама предложили иной путь его получения. Он основан на взаимодействии γ -амино- β -оксимасляной кислоты с гексаметилендисилазаном (ГМДС) в кипящем ацетонитриле в присутствии триметилхлорсилана. Образующееся гидроксипроизводное 2-пирролидона алкилируют галогенацетатом, снимают силильную защиту и аминируют в водном растворе аммиака. В результате получают оксирацетам с выходом $\sim 40\%$.



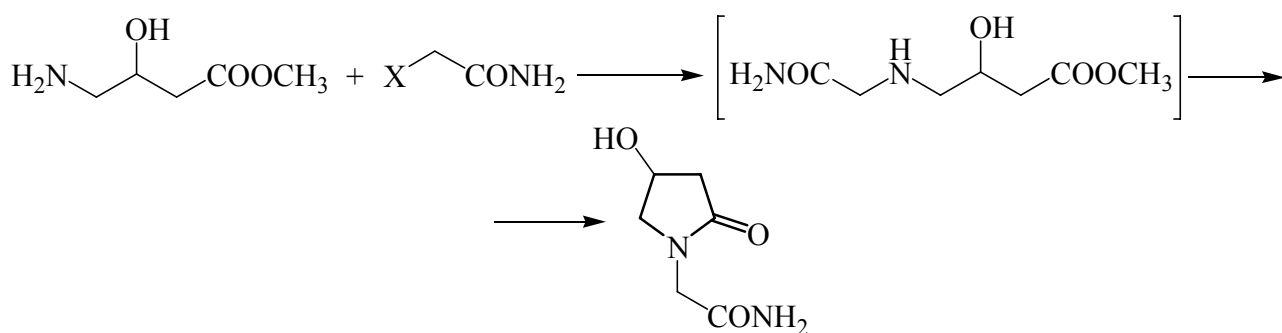
В патентной литературе [272, 281-283] описаны способы получения оксирацетама, в которых исходным соединением является метоксипроизводное Δ^3 -пирролин-2-она.



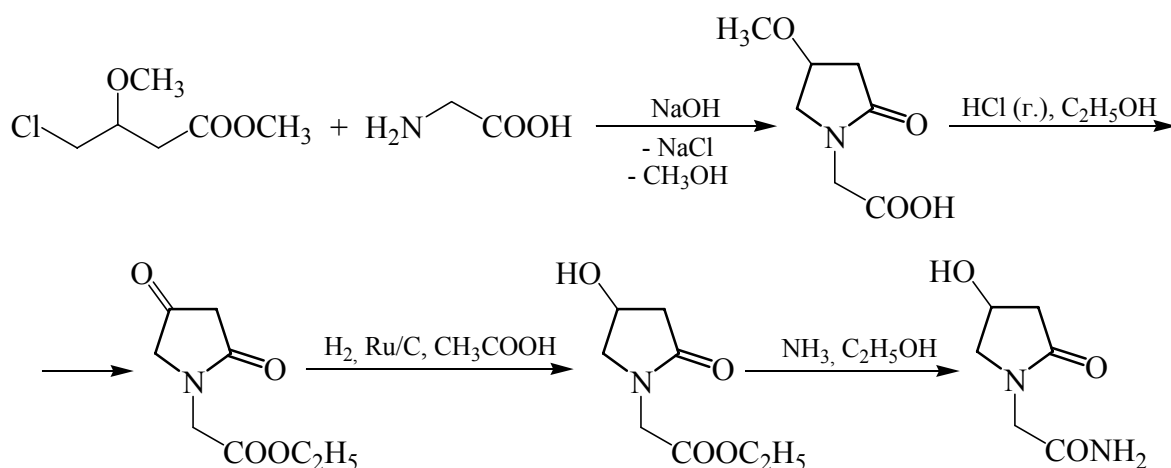
Известен метод получения оксирацетама на основе реакции циклоконденсации эфира γ -галоген- β -оксимасляной кислоты с амидом глицина при температуре 80°C в метаноле в присутствии карбоната натрия [284-286].



Кроме этого, для синтеза оксирацетама по подобной схеме в качестве исходных соединений успешно использованы метиловый эфир γ -амино- β -оксимасляной кислоты и амид галогенуксусной кислоты [287].



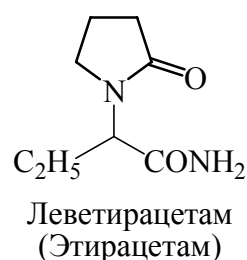
В 1990 году запатентован новый способ синтеза оксирацетама, заключающийся во взаимодействии метил 4-хлор-3-метоксибутаноата с глицином и поэтапном гидролизе, восстановлении и аминировании полученного лактама [288].



Проведенный анализ литературных источников показывает, что для синтеза аналога пирацетама, содержащего гидроксигруппу в четвертом положении пирролидинового цикла – оксирацетама, используются главным образом методы, принципиально близкие способам получения пирацетама.

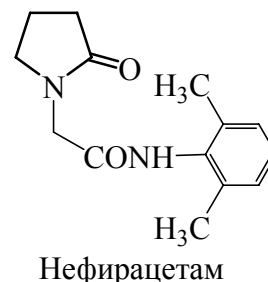
3.2.2. Аналоги пирацетама, содержащие заместители в ацетамидном фрагменте

Известно применение в медицинской практике производных пирацетама, содержащих заместители в ацетамидном остатке. Так, например, α-этил-(2-оксо-1-пирролидинил)ацетамид – леветирацетам – обладает анти-



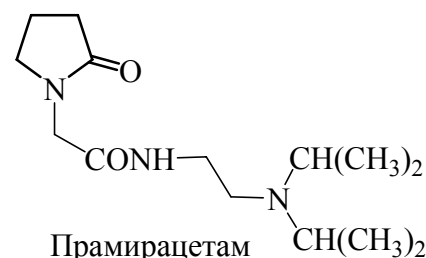
ишемической активностью и антиэпилептическим действием, является антиконвульсантом [289 - 293].

Нефирацетам – N-(2,6-диметилфенил)-2-оксо-1-пирролидинаацетамид – ноотропный препарат; может быть применен как антиамнестическое средство; обладает церебральной активностью. Нефирацетам уменьшает зависимость от наркотических анальгетиков и придает



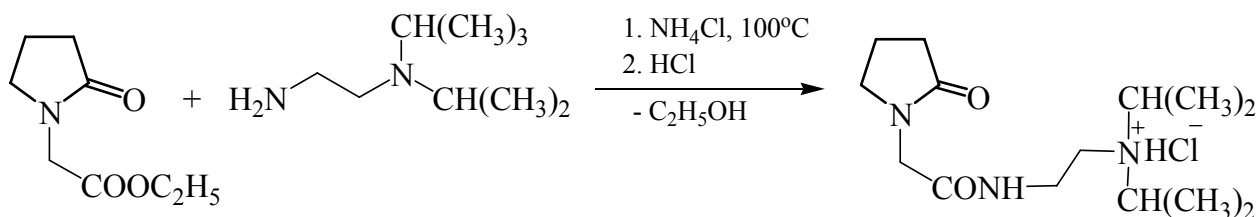
устойчивость к наркотическим синдромам; улучшает обмен кальция, активизирует действие различных ферментов, а также увеличивает способность восприятия информации [294 - 298].

N-[2-[Бис(1-метилэтил)амино]этил]-2-оксо-1-пирролидинаацетамид – прамирацетам – ноотроп; проявляет антиамнестическую активность, его рекомендуют применять при болезнях типа болезни Альцгеймера [299].

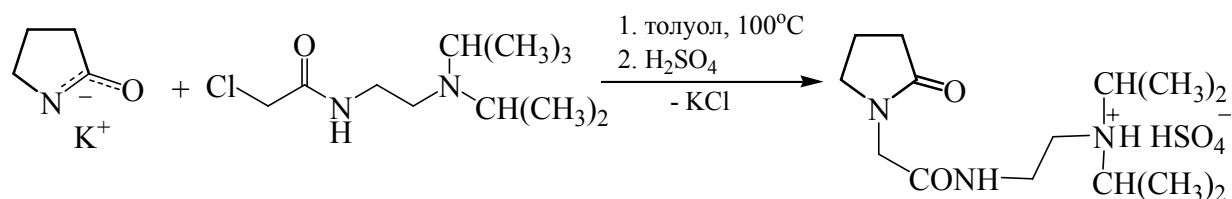


Необходимо отметить, что основой большинства методов получения выше перечисленных аналогов пирацетама являются реакции алкилирования 2-пирролидона и последующее аминирование образующихся эфиров.

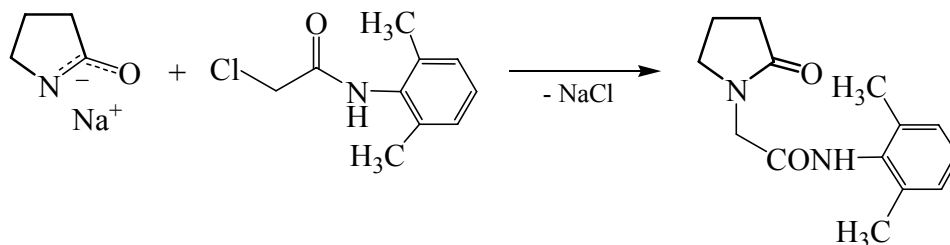
Например, прамирацетам получен в 1977 году [300] с высоким выходом (96%) взаимодействием этил 2-оксо-пирролидин-1-илацетата с N,N-бис-(1-метилэтил)-1,2-этандиамином в толуоле при 100⁰С. Позднее [301] прамирацетам был синтезирован этой реакцией в отсутствии растворителя в виде гидрохлорида [302].



Другие авторы [303] осуществили синтез прамирацетама с выходом 82% прямым алкилированием калиевой соли 2-пирролидона N-[2-(диизопропиламино)этил]-2-хлорацетамидом в толуоле.

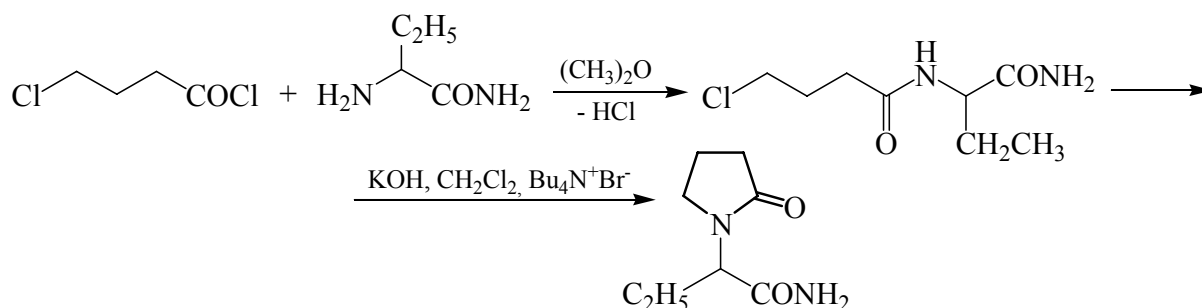


Подобный способ описан в патенте США [304] для получения нефирацетама: прямое алкилирование натриевой соли 2-пирролидона 2,6-диметилфенилхлорацетамидом. Выход целевого продукта составляет 90%.



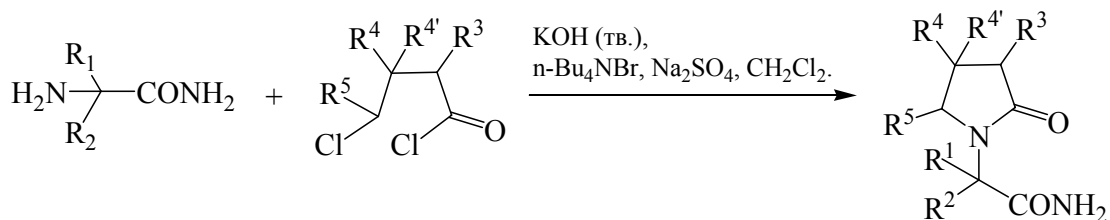
Вместе с тем, опубликованы и другие способы получения аналогов пирацетама, содержащих заместители в ацетамидном остатке, которые основаны на взаимодействии амидов аминокислот с эфирами или хлорангидридами галогенкарбоновых кислот либо эфиров аминокислот с аминами.

Так, взаимодействие амида α-аминомасляной кислоты с хлорангидридом γ-галогенмасляной кислоты и последующая циклизация образующегося продукта привели к синтезу леветирацетама с высоким выходом (75%) [305].



Разрабатывая новые противоэпилептические средства, М. Kenda с соавторами [293] различными способами синтезировали серию структурных аналогов леветирацетама. В частности, реакцией замещённых амидов

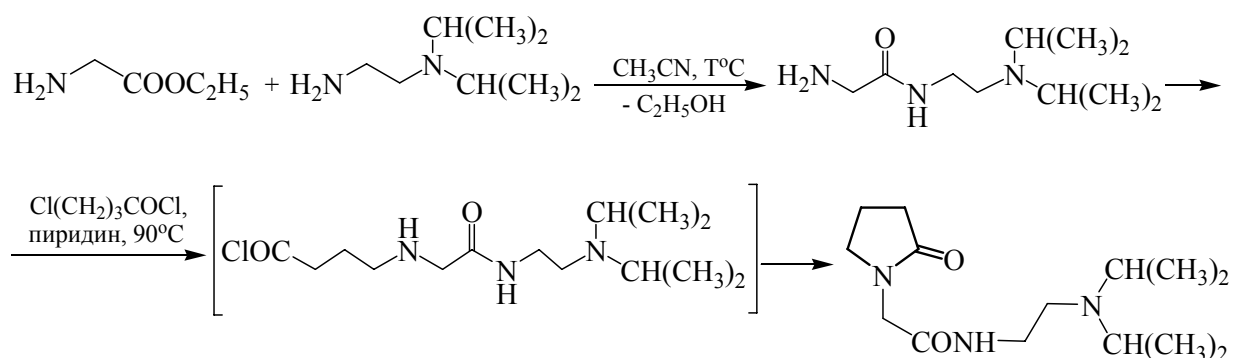
α -аминомасляной кислоты с производными хлорангидрида γ -галогенмасляной кислоты и последующей циклизацией образующегося продукта они получили ряд С-замещённых леветироцетама.



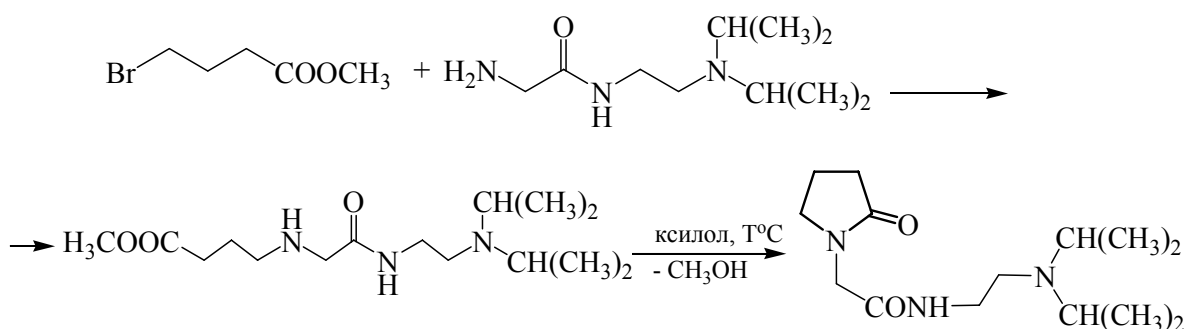
$\text{R}^4, \text{R}^{4'} = \text{H}, \text{CH}_3, \text{n-C}_3\text{H}_7, \text{C}_3\text{H}_5\text{CH}_2-$; $\text{R}^3 = \text{H}, \text{CH}_3$; $\text{R}^5 = \text{H}, \text{n-C}_5\text{H}_{11}$; $\text{R}^1, \text{R}^2 = \text{H}, \text{Alk}$

Авторы статьи [293] отмечают, что среди полученных ими аналогов леветироцетама выявлены вещества, обладающие высокой противосудорожной активностью.

В 1985 году V.A. Orjales и R.V. Rubio [306], используя эфир глицина и замещённый 1,2-этандиамин, синтезировали прамирацетам. Этот путь аналогичен варианту получения пирацетама, описанному в работе [242].



Кроме того, прамирацетам получен взаимодействием соответствующего амида глицина с бромбутаноатом и последующей циклизацией продукта алкилирования при кипячении в ксилоле [307].



Таким образом, для синтеза замещенных пирацетама использованы два подхода:

- введение в лактамный цикл необходимых функциональных групп;
- конструирование полифункциональнозамещенного линейного соединения и его замыкание в пирролидоновый цикл.

3.3. Строение пирацетама и его аналогов

Строение 2-оксо-1-пирролидинилацетамида и его замещенных широко изучается методами ИК, ЯМР ^1H спектроскопии с привлечением теоретических расчетов и рентгеноструктурного анализа (РСА) [294, 308-322].

Согласно данным рентгеноструктурного анализа [321] (рис. 3.3.1), в молекуле пирацетама пятичленный цикл $\text{C}(1)\text{C}(2)\text{C}(3)\text{C}(4)\text{N}(1)\text{O}(1)$ имеет форму “полукресло”. Внутренние углы пирролидонового цикла имеют величины от 105.1° до 116.3° , причем самый большой угол у атома $\text{N}(1)$ и наименьший – у атома $\text{C}(3)$. Атом $\text{O}(1)$ смещен от лактамного цикла на $0.042 \text{ \AA}$; торсионные углы между атомом $\text{O}(1)$ и плоскостями $\text{O}(1)\text{C}(1)\text{N}(1)\text{N}(4)$ и $\text{O}(1)\text{C}(1)\text{N}(1)\text{C}(5)$ составляют 176.6° и 11.5° , соответственно. Атомы ацетамидной группы $\text{C}(5)\text{C}(6)\text{O}(2)\text{N}(2)$ лежат в одной плоскости. Угол между пятичленным циклом и ацетамидной группой приближается к 90° и составляет 89.8° .

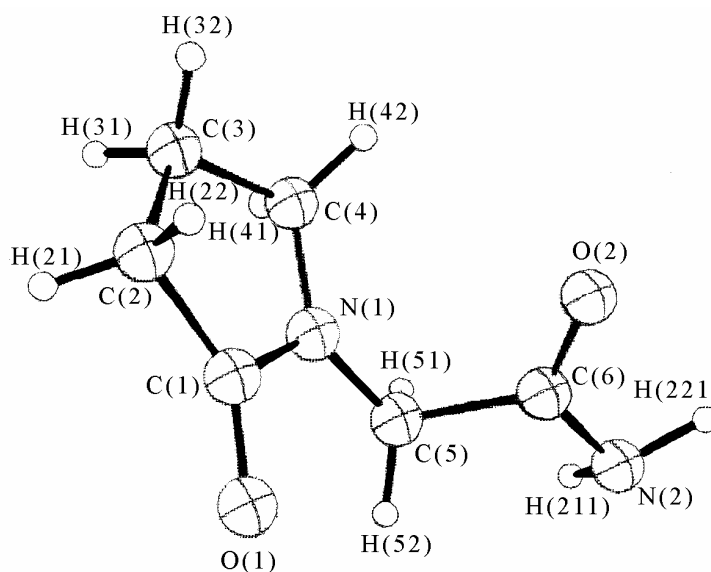


Рис. 3.3.1. Геометрия молекулы пирацетама по данным рентгеноструктурного анализа [321].

Кроме того, по данным РСА для пирацетама характерно наличие внутри- и межмолекулярных водородных связей между атомами водорода амидной группы и кислорода карбонильной группы пирролидонового цикла. Наличие межмолекулярных водородных связей обуславливает нахождение молекул пирацетама в ассоциированном состоянии [314, 319].

С помощью рентгеноструктурного анализа также изучено пространственное строение оксирацетама – 4-гидрокси-2-оксо-1-пирролидинилацетамида (рис. 3.3.2) [316, 318, 320].

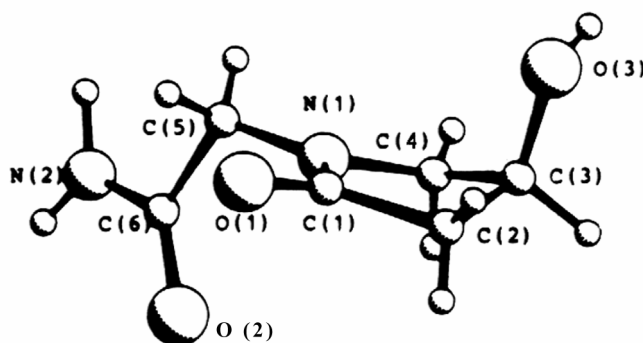


Рис. 3.3.2. Геометрия молекулы оксирацетама по данным рентгеноструктурного анализа [316].

Молекула оксирацетама содержит пирролидоновый цикл с гидроксигруппой при C(4) атоме в аксиальном положении, как наиболее выгодном. Пятичленный цикл имеет конформацию “конверт”; атом C(3) отклонён на 0.49 Å от атомов N(1)C(1)C(2)C(4). Кроме того, в молекуле имеется плоскость, сформированная атомами C(5)C(6)N(2)O(2) - ацетамидная группа. Плоскость ацетамидной группы и “конверт” практически перпендикулярны друг другу; соответствующий угол между ними $\sim 87.9^\circ$ [316].

Кроме того, в литературных источниках приводятся данные рентгеноструктурного анализа, ИК и ЯМР ^1H спектроскопии о строении и других аналогов пирацетама - прамирацетама, нефирацетама, карфедона [294, 317, 322].

Интересно, что в молекуле прамирацетама, как и в молекуле оксирацетама, пятичленный цикл C(1)C(2)C(4)N(1) имеет конформацию “конверт”. Атом C(3) смещен от C(1)C(2)C(4)N(1) на 0.31 Å. “Конверт” формирует угол с плоскостью амидной группы равный 71.4°. Все валентные углы и длины связей в молекуле соответствуют ожидаемым стандартным значениям (рис. 3.3.3) [317].

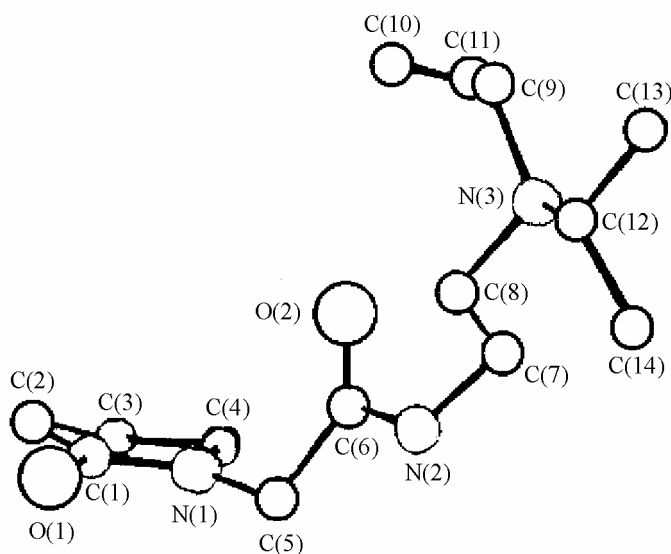


Рис. 3.3.3. Геометрия молекулы прамирацетама по данным рентгеноструктурного анализа [317].

Авторами работы [322] методом РСА изучено пространственное строение карфедона (фенотропила) (рис. 3.3.4.). Вещество кристаллизуется в виде рацемата – двух независимых энантиомерных молекул [322]. Их различие касается конфигурации асимметрических атомов C(4) и C(16) пятичленных циклов. Оба цикла имеют конформацию «конверт» с выходом из плоскости атомов C(4) и C(16) гетероцикла; торсионные углы C(6)N(2)C(3)C(4) и аналогичный ему C(18)N(4)C(15)C(16) составляют -23° и 25° соответственно. Таким образом, конформации лактамных циклов молекул энантиомеров совпадают довольно точно [322].

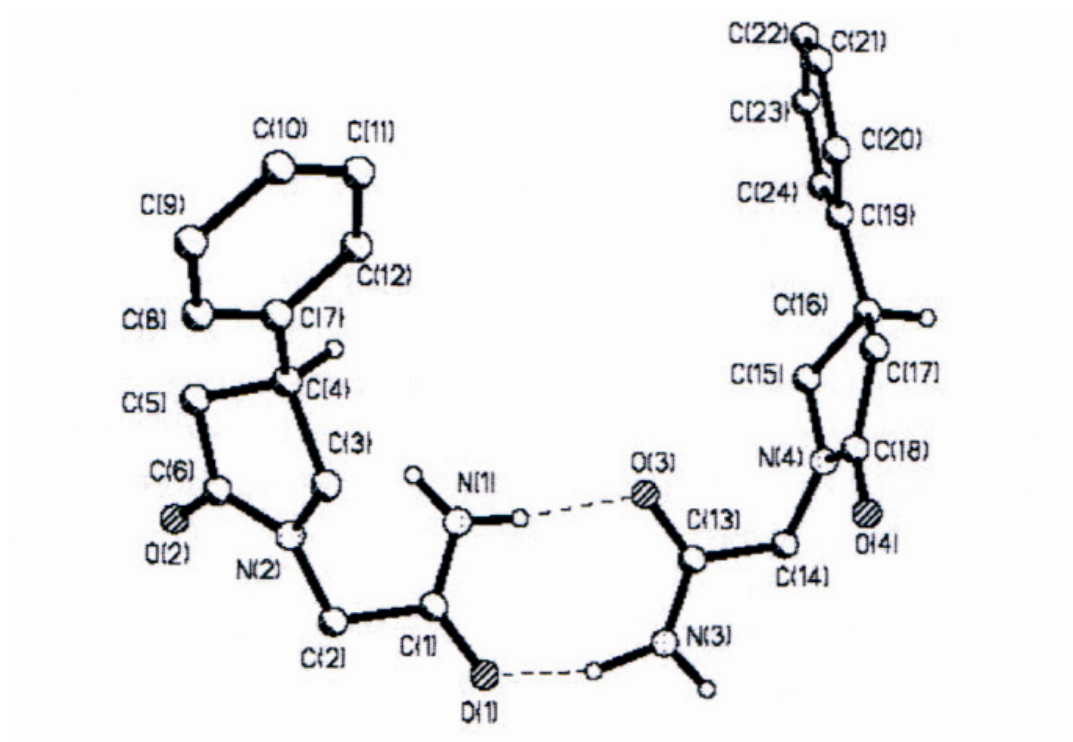


Рис. 3.3.4. Геометрия двух независимых молекул карфедона в кристалле по данным рентгеноструктурного анализа [322].

Молекулы в кристалле образуют межмолекулярные взаимодействия двух типов: контакты NH...O (ацетамидного фрагмента) и NH...O (лактамных циклов). Найденные водородные связи авторы характеризуют как средние по силе взаимодействия [322].

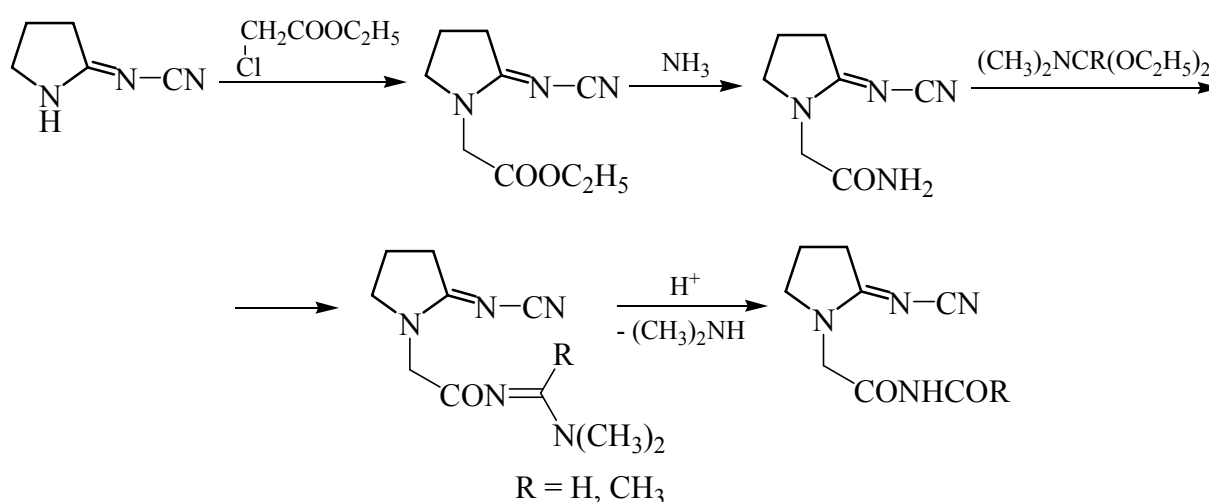
Изучение тонкого строения молекулы пирацетама и его наиболее фармакологически активных аналогов дает исчерпывающую информацию об особенностях пространственного строения их молекул и упаковке молекул в кристаллах, однако эта информация не позволяет сделать корректный вывод о характере взаимодействия ноотропных агентов с рецепторами мембран [317].

3.4. Другие производные пирацетама

С целью поиска новых эффективных ноотропных средств в течение многих лет исследовались ряды производных пирацетама с замещенными лактамной и ацетамидной карбонильными группами на другие функции, например $=N-Ar$, $=N-CN$, $=N-OH$, $=NHCONH_2$ и др.

Это направление поиска обусловлено сходством указанных систем с ГАМК и возможностью их связывания с гипотетическими рецепторами по тому же типу, что и пирацетам [323].

Стратегия синтеза таких соединений основана на модификации самой молекулы пирацетама или молекулы 2-пирролидона. Так, в 1993 году синтезированы цианоаналоги 2-оксо-1-пирролидинилацетамида [324]. В качестве исходных соединений были выбраны N-цианиминопирролидин и продукт его алкилирования хлоруксусным эфиром по NH-группе – 1-этоксикарбонил-2-цианиминопирролидин. Полученный карбамид легко вступает в реакции с диэтилацетальми диметилформамида и диметилацетамида с образованием соответствующих ациламидинов.

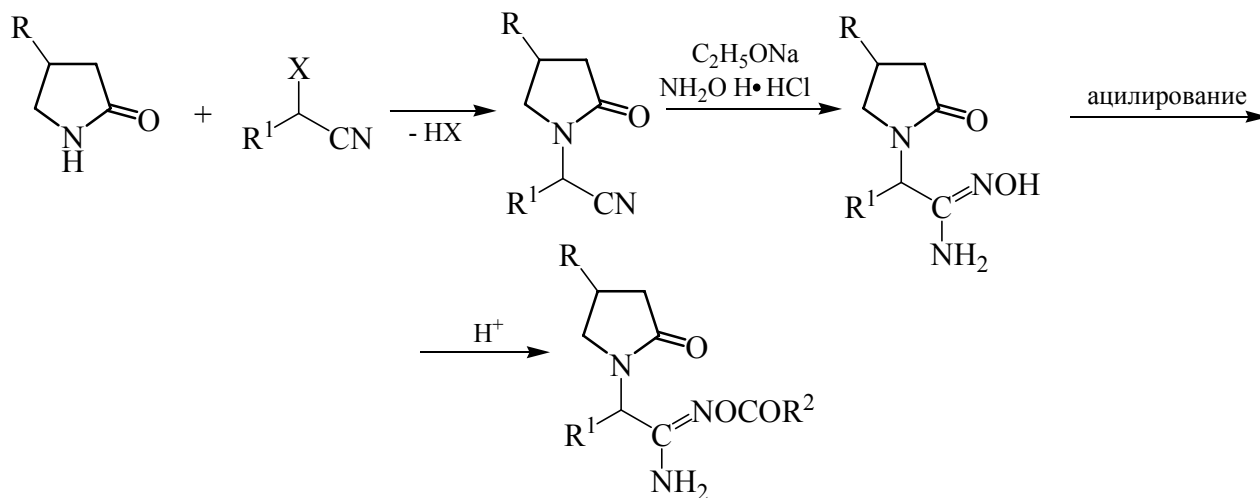


Амидиновый фрагмент в мягких условиях (в водной уксусной кислоте) гидролизуетсся с образованием формильного производного, причем процесс гидролиза ациламидинового заместителя идет избирательно, не затрагивая N-цианиминогруппы.

Авторы работы [324] сообщают, что 1-этоксикарбонил-2-цианоимино-пирролидин и его амид обладают противосудорожной активностью.

С целью изучения влияния структурных факторов и природы заместителей (введение фенильного заместителя в четвертое положение пирролидинового цикла, оксиминной и амидооксимной групп при атоме азота) на био-

логическую активность синтезирована серия амидооксимов (2-оксо-пирролидино)алкановых кислот и их О-ацильных производных [325].

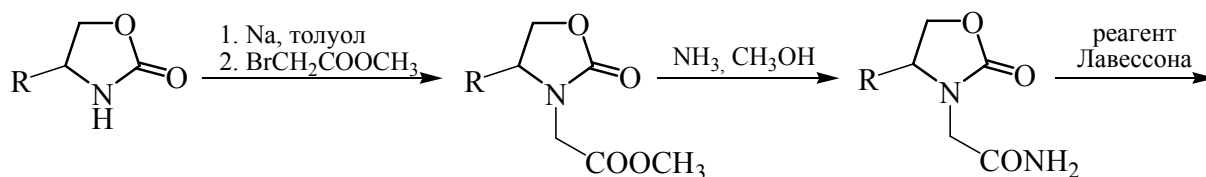
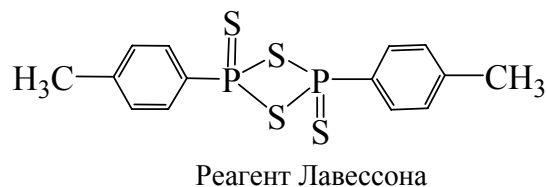


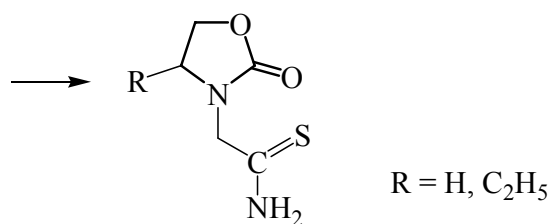
$\text{R} = \text{H}, \text{C}_6\text{H}_5$; $\text{R}^1 = \text{H}, \text{CH}_3$; $\text{R}^2 = \text{CH}_3, \text{C}_6\text{H}_5, o\text{-ClC}_6\text{H}_4, n\text{-ClC}_6\text{H}_4, \text{CH}(\text{C}_3\text{H}_7)_2$; $\text{X} = \text{Cl}, \text{Br}$

Установлено [325], что полученные амидооксимы и их О-ацильные производные обладают антиамнестической активностью.

В патентной литературе приводятся сведения о многостадийном синтезе пептидных аналогов пирацетама [326, 327]. Они обладают антитромбическим эффектом [326] и рекомендованы для лечения различных иммунных заболеваний (диабета, рассеянного склероза, ревматоидного артрита) [327].

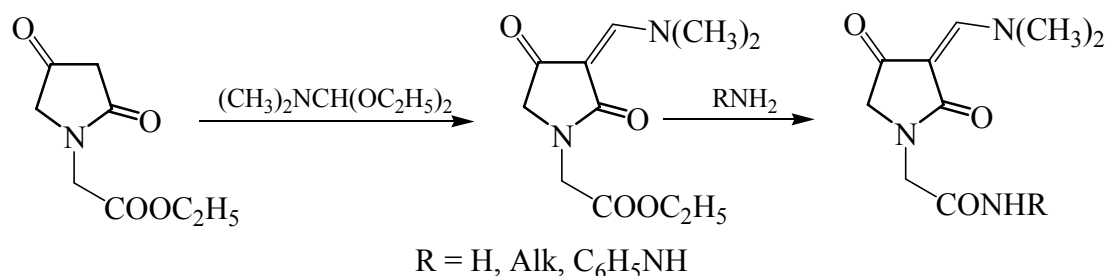
Продолжая исследования, направленные на поиск фармакологически активных веществ, авторы статьи [328] получили оксазолидоновые аналоги пирацетама. В качестве исходных соединений ими были выбраны оксазолидиноны-2, натриевые или калиевые соли которых подвергались алкилированию, последующему аминированию и тионированию реагентом Лавессона.





В ряду этих аналогов пирацетама выявлены некоторые соединения, обладающие ноотропной и антигипоксической активностью.

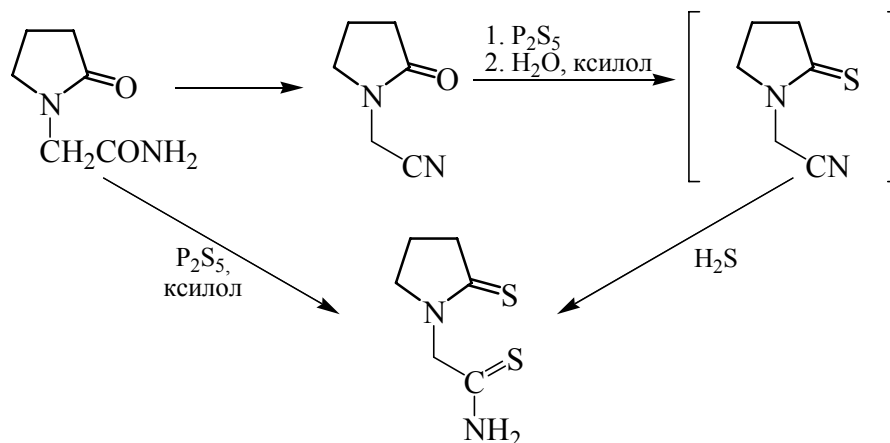
В. Г. Граник с сотрудниками [329] предположили, что одним из подходов к созданию биологически активных соединений может быть такая модификация молекулы пирацетама, при которой меняются частичные положительный и отрицательный заряды на карбамидном атоме азота и лактамном кислороде, соответственно. По мнению авторов, последнее может быть достигнуто введением в молекулу пирацетама электроннодонорной группировки, сопряженной с карбонильной группой. В соответствии с поставленной целью в качестве исходного соединения этими авторами был выбран 1-этоксикарбонилметилпирролидин-2,4-дион.



На основании изучения биологической активности синтезированных соединений авторы работы [329] делают вывод, что введение в молекулу пир-ацетама циклических енаминокетонных фрагментов приводит к снижению или утрате ноотропного и антигипоксического действия.

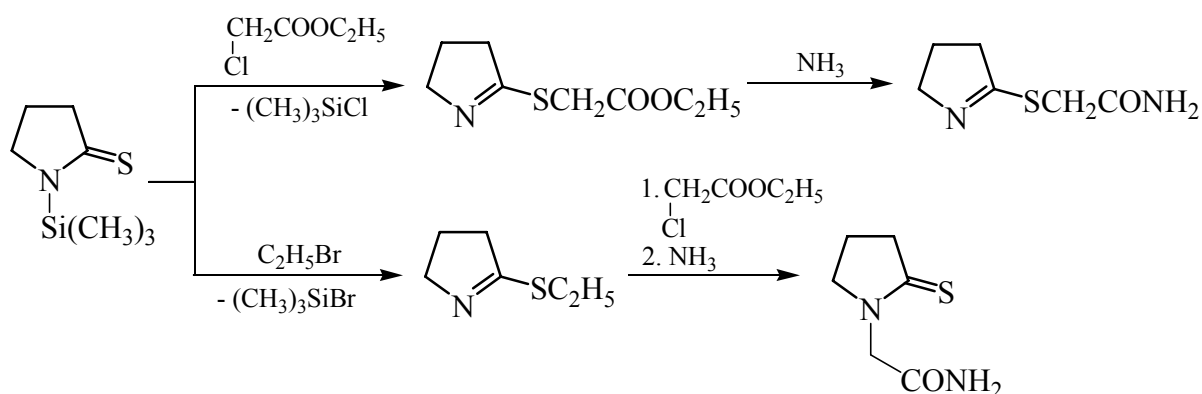
Имея в виду это обстоятельство и то, что атом серы существенно лучше удерживает отрицательный заряд, чем атом кислорода, В.Г. Граник с соавторами синтезировали теоаналоги пирацетама [330-332].

Например, 1-(тиокарбамоилметил)пирролидин-2-тион получен двумя способами: через цианопроизводное 2-пирролидона (выход 30%) или через тионирование непосредственно пирацетама (выход 65%) [330].



Выделенный тиоаналог пирацетама обладает ноотропным действием и антигипоксической активностью. Сопоставление его биологической активности с таковой для самого 2-оксо-1-пирролидинилацетамида, к сожалению, не приводится.

В 1992 году В.Н. Сергеев с соавторами [333] предложили использовать для получения тиоаналога пирацетама силильный метод, в основе которого лежит N-алкилирование триметилсилильного производного 2-пирролидона эфирами галогенуксусной кислоты [267]. Оказалось, что взаимодействие 1-триметилсилил-2-пирролидинтиона с этилхлорацетатом привело к продукту S-алкилирования. При обработке последнего аммиаком был выделен соответствующий амид – S-изомер тиоаналога пирацетама.



При алкилировании 1-триметилсилил-2-пирролидинтиона этилбромидом в достаточно мягких условиях образовывался 2-этилтио-1-пирролин, который при взаимодействии с этилхлорацетатом давал продукт N-алкилирования. Без выделения его обрабатывали аммиаком и получали тиоаналог пирацетама [267].

Одним из важных направлений поиска биологически активных производных в ряду пирацетама является синтез его комплексных соединений. В литературе приводятся данные о комплексных соединениях пирацетама с Co^{+2} , Ni^{+2} , Mn^{+2} , Zn^{+2} , V^{+3} , Cu^{+2} , LiCl [334-339]. Строение некоторых представителей комплексных соединений изучено методом рентгеноструктурного анализа. Например, проведенное рентгеноструктурное исследование комплекса $[\text{Co}(\text{NO}_3)_2(\text{ПМ})_2(\text{H}_2\text{O})_2]$, где ПМ – пирацетам, показало, что его кристалл состоит из дискретных молекул $[\text{Co}(\text{NO}_3)_2(\text{ПМ})_2(\text{H}_2\text{O})_2]$ (рис. 3.4.1).

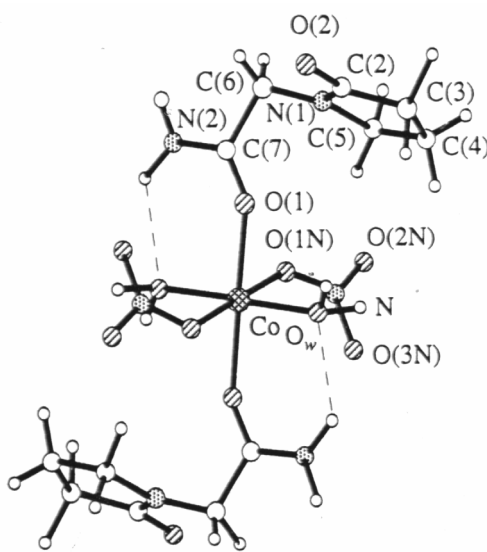


Рис. 3.4.1 Геометрия комплексного соединения пирацетама с солью кобальта по данным рентгеноструктурного анализа [336], $[\text{Co}(\text{NO}_3)_2(\text{ПМ})_2(\text{H}_2\text{O})_2]$, где ПМ – пирацетам.

Атом кобальта имеет транс-октаэдрическую координацию за счет атомов кислорода ацетамидных групп двух ПМ-лигандов, двух молекул H_2O и двух анионов NO_3^- . Расстояния $\text{Co}-\text{O}(1)$ и $\text{Co}-\text{O}_w$ (O_w – кислород воды) фактически одинаковы (2.070 (2) и 2.071 (2) Å соответственно) и заметно короче расстояния $\text{Co}-\text{O}_{\text{нитрат}}$ 2.121 (2) Å [336]. В молекуле комплекса валентный угол $\text{CoO}(1)\text{C}(7)$ равен 137.1 (2)°; атом кобальта расположен близко к плоскости амидной группы: выход атома металла из этой плоскости равен 0.64 Å. Такое расположение атома металла относительно атома кислорода (1) свидетельствует о том, что координационные связи $\text{O} \rightarrow \text{Co}$ образуются при участии неподеленной электронной пары sp^2 -гибридизованного карбонильного кислорода ацетамидной группы. В молекуле образуется внутримолекулярная водородная связь $\text{N}(2)-\text{H}(2)\cdots\text{O}_w$. Пирролидоновый цикл имеет конформацию уплощенного конверта с выходом атома C (4) на -10 Å из плоскости остальных четырех атомов цикла. Координационный атом O (1) ацетамидной группы расположен в цисоидной позиции к атому азота N (1) пирролидонового цикла относительно связи C(6)–C(7): торсионный угол $\text{N}(1)\text{C}(6)\text{C}(7)\text{O}(1)$ равен -11.3°. Ацетамидная группа расположена почти перпендикулярно к средней плоскости пирролидонового цикла.

Среди представителей комплексных соединений выявлены вещества, обладающие различными фармакологическими свойствами. Например, комплекс пирацетама с хлоридом лития (2:1) проявляет антиамнестическую активность [334].

ГЛАВА 4

Представители биологически активных производных

2-пирролидона и аналогов пирацетама

Большая часть исследований по синтезу и изучению химических превращений 2-пирролидона и его производных направлена на поиск в их ряду биологически активных соединений. Совместная работа химиков и фармакологов в этом направлении проводится довольно успешно: синтезирован значительный ряд замещенных 2-пирролидона по атомам углерода или азота гетероцикла, обладающих различной фармакологической активностью. Формулы представителей этих веществ и характеристики, проявляемых ими фармакологических свойств, представлены в таблице 4.1. Например, производные 2-пирролидона проявляют свойства антидепрессантов [340, 341], антимикробную [50, 51, 54, 55, 342, 343, 344], противосудорожную [37, 345, 346], антигипертензивную [347], антиаритмическую [347, 348] и противоопухолевую [349, 350] активность; некоторые вещества рекомендованы для лечения астмы, ревматоидного артрита, глаукомы [351, 352], расстройств памяти [353], старческого слабоумия [354, 355].

Отметим, что по-прежнему, важное место в ряду производных пирролидона занимает пирацетам и его аналоги (рацетама).

В обзорной статье А. Goulliaev и А. Senning [356] приводят данные (с 1965 по 1992 гг.) по результатам клинических, фармакокинетических, биохимических и поведенческих результатов исследования ноотропных препаратов рацетамов: пирацетама, оксирацетама, прамирацетама, этирацетам, нефирацетама, анирацетама и ролзирацетама и их структурных аналогов. Авторы отмечают, что указанные ноотропы обладают защитными свойствами при амнезии и деменции, это низкотоксичные препараты и не имеют серьезных побочных эффектов [356].

Наряду с группой наиболее изученных веществ - карфедон, оксирацетам, леветирацетам, нефирацетам, прамирацетам, которые рекомендованы

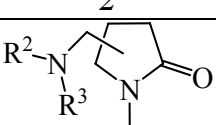
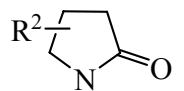
или уже применяются в медицинской практике, синтезирован значительный ряд замещенных по гетероциклу или по амидной группе соединений, обладающих различными фармакологическими свойствами. Формулы такого типа аналогов пирацетама и характеристики проявляемой ими биологической активности представлены в таблице 4.2.

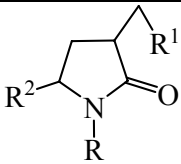
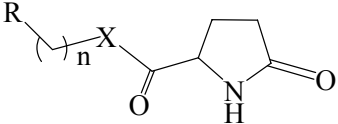
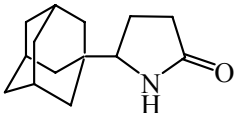
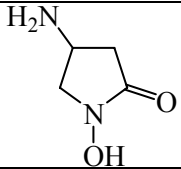
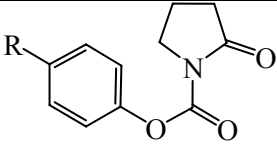
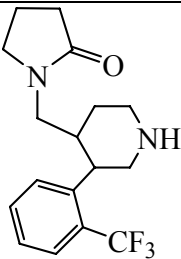
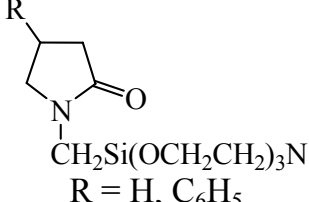
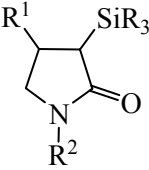
Как видно из таблицы 4.2, многие замещенные пирацетама проявляют ноотропную [357 - 359], церебральную [360], противосудорожную [323, 361 - 363], психотропную [331], антиамнестическую [364, 365-368] активности. Описаны аналоги пирацетама, обладающие способностью улучшать качество памяти [331, 369, 370, 371, 372] и оказывать положительное воздействие на больного при лечении болезни Альцгеймера [358].

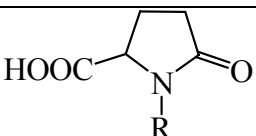
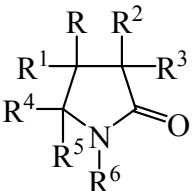
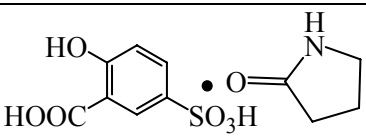
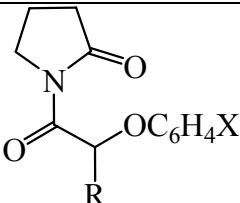
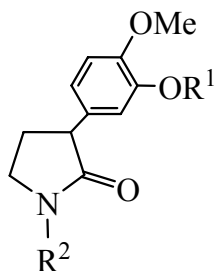
Особое место в ряду производных 2-пирролидона занимают представители поливинилпирролидонов, так как они применяются в медицинской практике в качестве весьма важных средств - заменителей плазмы крови и препаратов для выведения токсических веществ из организма [222] (табл. 4.3).

Таблица 4.1

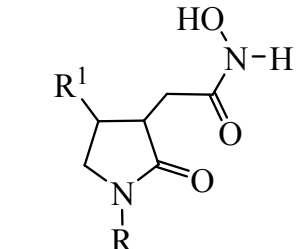
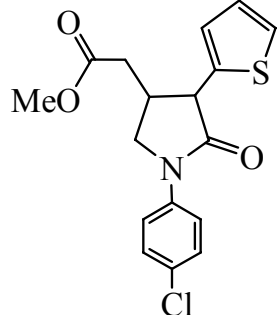
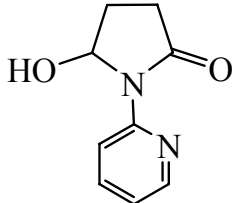
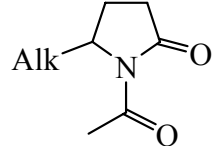
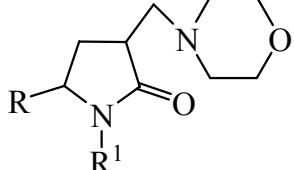
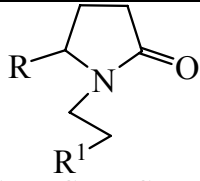
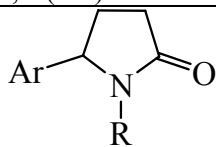
Биологическая активность производных 2-пирролидона

№ п/п	Формула	Биологическая активность	Литера- тура
1	2	3	4
1	 $R, R^1, R^2, R^3 = H, \text{ алкил или}$ $R^2 + R^3 = \text{фрагмент гетероцикла};$ $R^1 = \text{незамещенный или замещенный фе-}$ нил, пиридил.	Антидепрессантное действие	340
2	 $R = H, \text{ алкил (C}_1\text{-C}_4\text{)};$ $R^1 = \text{замещ. и незамещ. фенил, пиридил};$ $R^2 = \text{алкиламинометил}$	Антидепрессантное действие	341

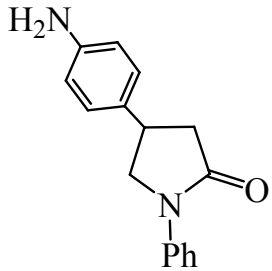
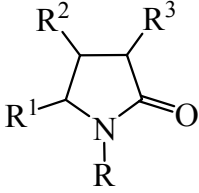
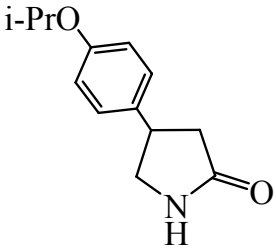
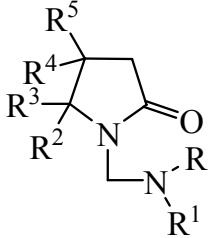
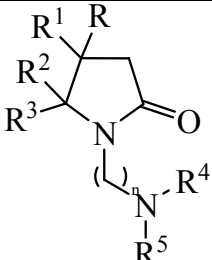
1	2	3	4
3	 R = H, алкил, арил. R¹ = азотсодержащий гетероцикл; R² = H, алкил.	Нейролептическое действие	373
4	 R = фенил, пиридил; X = O или NH; n = 1 - 4	Средство для лечения психических расстройств	374
5		Психотропная активность	111
6		Средство для лечения болезни Альцгеймера	353
7	 R = H, алкил, алкокси, Hal, NO₂	Средство для лечения старческого слабоумия	354
8		Средство для лечения старческого слабоумия; повышение функциональной активности мозга	355
9	 R = H, C₆H₅	Седативное, транквилизирующее действие, противолепрозная активность	375
10	 R = Me, Et, Me₂C₆H₃; R¹ = H, C₆H₅; R² = Me, SiMe₃, CH=CH₂	Стимулирующее действие на ЦНС (повышает уровень катехоламинов в головном мозге крыс).	375

1	2	3	4
11	 R = пальмитоил, стеароил, линолеил	Стимулирующее действие на ЦНС мышей	376
12	 R, R¹ = H, OH, OAlk, NHAlk; R²–R⁵ = H, Hal, OH, NH₂, Alk, OAlk, NHAlk, Ar; R⁶ = H, Alk, ацил (C₁–C₁₀)	Средство для лечения гипогликемии, гипоксии, эпилепсии, нейродегенеративных заболеваний (деменции, СПИДа, болезни Альцгеймера, алиотрофного латерального склероза, болезни Паркинсона)	38
13		Антигипоксическая активность	377
14	 R = H, Me; X = 2,4,6-Br₃; 2,4-Br₂; 2,4,6-Cl₃; 2-Cl, 4-Cl, 2-Me; 3-Me, 4-Me; 2,4,6-(NO₂)₃; 2-, 3-, 4-NO₂	Противобактериальная, противогрибковая активность	378
15	 R¹ = алкил, циклоалкил; R² = H или C₁ – C₆ алканоил	Средство ингибирования фактора некроза опухолей, приводящих к повышению риска возникновения ревматоидного артрита, спондилита, остеоартрита, сепсиса, шока, заболеваний легких, вирусных инфекций – гриппа, СПИДа, герпеса, язвенного колита, экземы, псориаза	108

Продолжение таблицы 4.1

1	2	3	4
16	 R = H; R¹ = алкил, арил.	Ингибитор пептиддеформилазы, лечение бактериальных инфекций	344
17		Антибактериальная активность	342
18		Противомикробная активность по отношению к золотистому стафилококку и кишечной палочке	343
19		Антимикробная активность: задерживают рост золотистого стафилококка	50
20	 R = C₅H₁₁; R¹ = H, Me, COOCH₃	Противомикробная активность	54
21	 R = H, C₃H₇, C₄H₉, C₅H₁₁, <i>i</i>-C₅H₁₁; R¹ = CH₃CO, C(Me)=N-NH-C₆H₄-4-NO₂	Антимикробная, туберкулостатическая активность	55
22	 Ar = C₆H₅, 4-MeC₆H₄, 4-EtC₆H₄, β-нафтил; R = H, (CH₂)₂OH, (CH₂)₂NH₂	Антимикробная и нейротропная активность	51

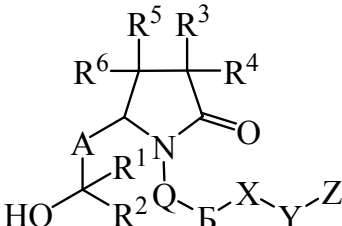
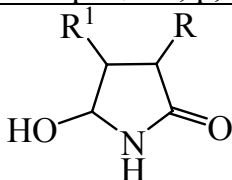
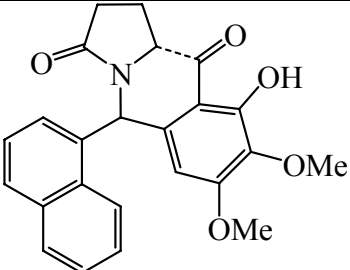
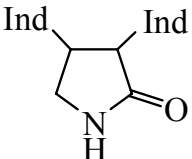
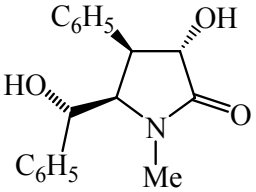
Продолжение таблицы 4.1

1	2	3	4
23		Противовоспалительная активность	16
24	 R = алкил (C₁-C₁₂); R¹, R², R³ = H, алкил (C₁-C₁₂).	Стабилизатор противобактериального средства	109
25		Противосудорожная активность	37
26	 R=R¹ = H, алкил, циклоалкил; R² и R³ = H, алкил; R⁴ и R⁵ = фенил	Противосудорожная активность	345
27	 R, R¹, R², R³ = H, алкил, фенил; R⁴, R⁵ = H, алкил, циклоалкил; n = 1 – 3.	Противосудорожная, нейропротекторная активности	346

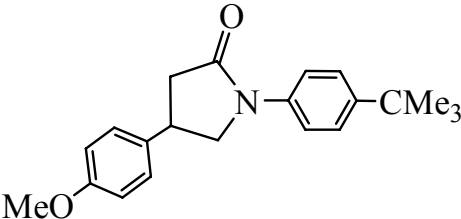
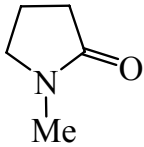
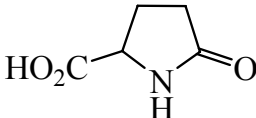
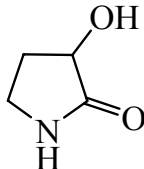
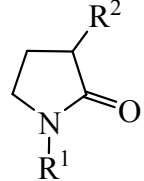
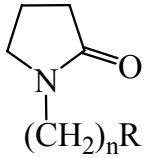
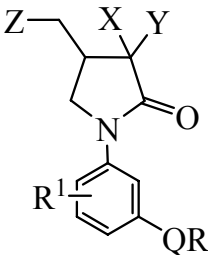
Продолжение таблицы 4.1

1	2	3	4
28	A. R = R¹ = CH₂C₆H₅; Б. R=H, R¹=CH₂C₆H₃Cl-4; В. R = H, R¹ = i-Pr; Г. R = H, R¹ = t-Bu.	Антиаритмическая, антигипертензивная активности; блокатор α-адренорецепторов	347
29		Антигипертензивная активность	379
30	R = H, Ac	Антиаритмическая активность	380
31		Антиаритмическая активность	348
32	R = алкил, ариалкил, арил.	Средство для профилактики и лечения глаукомы	352

Продолжение таблицы 4.1

1	2	3	4
33	 Q = CH₂; Б = CH₂, (CH₂)_n, CH=CH; X = NH, N-Hal, N-Alk; Y = CH₂CH=CH, CH₂; A = CH₂CH₂; CH=CH; C≡C; Z = CH₂OH; R₁ = (CH₂)_pR₇; (CH₂)_qR₈; R₂ = H, алкил, алкенил; R₃-R₆ = H, алкил; R₇, R₈ = алкил, галогеналкил, циклоалкил, гетероцикл; p, q = 0-5.	Средство для лечения аутоиммунных заболеваний: астмы, ревматоидного артрита, глаукомы	351
34	 R – R¹ = алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, алкокси, алканойл, незамещенный и замещенный фенил.	Противоопухолевая активность	349
35		Противоопухолевая активность (аналог азанодофиллотоксина)	350
36		Ингибитор раковых опухолей	82
37		Гепатопротекторная активность, ингибитор 17 β-гидроксистероидной дегидрогеназы	94

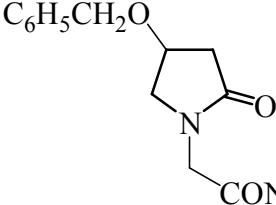
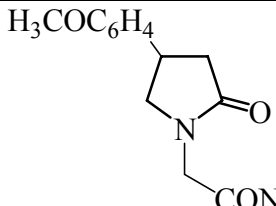
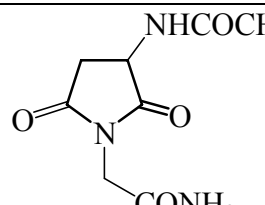
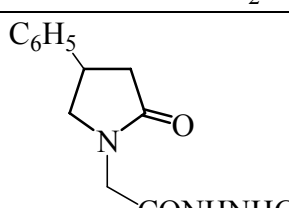
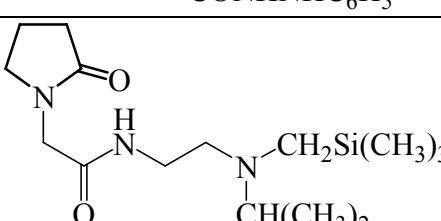
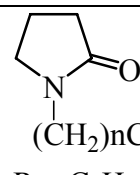
Продолжение таблицы 4.1

1	2	3	4
38		Средство для лечения гиперлипидемии	381
39		Антимикробные свойства, препарат против зубного камня, гингивита, кариеса	107
40		Препарат против храпа	382
41		Эффективный переносчик лекарств через кожу при местном применении	20
42	 R ¹ – низший алк(ен)ил; R ² – углеводор. остаток C _≥ 6	Переносчик лекарств через кожу при местном применении	383
43	 R = остаток кислоты, тиоцианат; n= 1-3	Оказывает пролонгированный терапевтический эффект в составе различных лекарственных форм	384
44	 R = замещ. фенил, пиридил-2, пиридил-4, пиримидил-2; R ¹ = H, Hal, алкил; Q = O, S; X = Y = H, алкил, Hal; Z = Hal	Селективная гербицидная активность	385

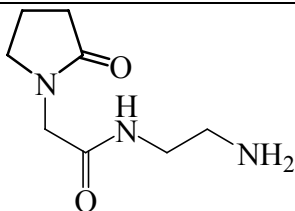
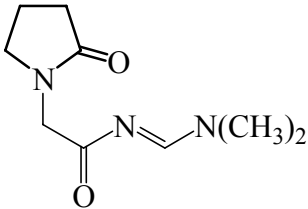
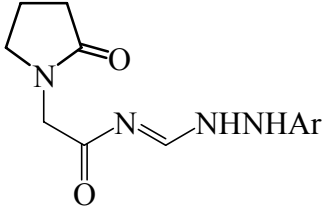
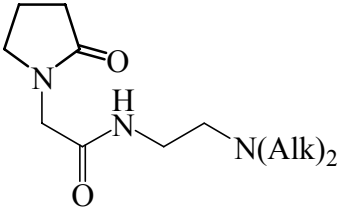
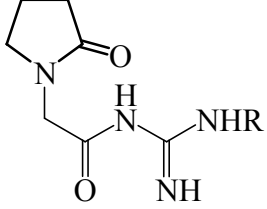
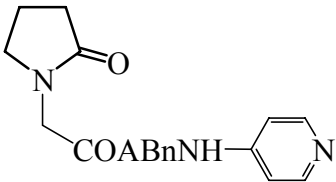
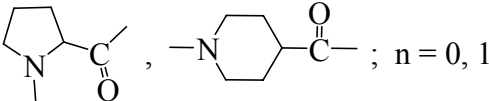
Продолжение таблицы 4.1

1	2	3	4
45		Пестицидная активность	56
46	R = H, Hal, галогеналкил; R₁ = алкил.	Гербицидная активность	386
47	A = NRR¹; R = H, алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, алкокси, галоген-фенил, галогенбензил, фенил, CN, OH; R¹ = H, алкил, или R + R¹ = алкилен, алкиленоксиалкилен; R² = алкил, алкенил; R³ = Hal, Me, H, CF₃, CF₂CHF₂, OCF₂CHF₂, OCHF₂, OCF₃, SMe, S(O)Me, SO₂Me и др. X = H, Hal; Y, Z = O, S.	Гербицидная активность	387
48		Стабилизатор пестицидного препарата	110

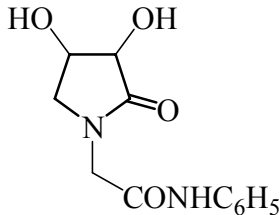
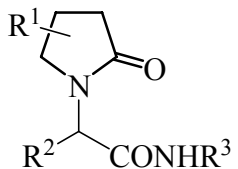
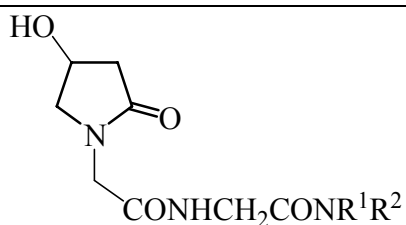
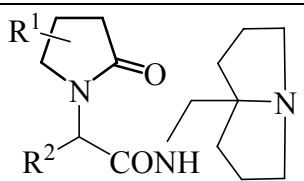
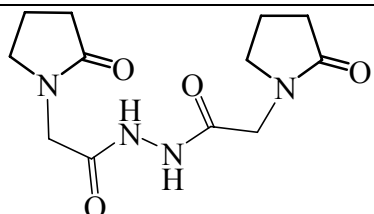
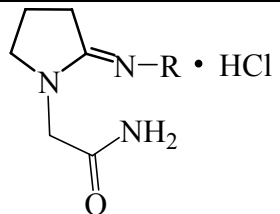
Таблица 4.2

№	Формула и название соединения	Фармакологические свойства	Литература
1	2	3	4
1	 <chem>O=C1CCN(C1)CC(=O)N</chem>	Церебральная активность	360
2	 <chem>O=C1CCN(C1)CC(=O)N</chem>	Антидепрессивное, анксиолитическое и ноотропное действие	253
3	 <chem>O=C1CCN(C1)CC(=O)N</chem>	Промежуточный продукт процесса разложения белков и пептидов	388
4	 <chem>O=C1CCN(C1)CC(=O)N</chem>	Ноотропная, антидепрессивная и анксиолитическая активность	372
5	 <chem>O=C1CCN(C1)CC(=O)N</chem>	Улучшает память	369
6	 $\text{R} = \text{C}_6\text{H}_5, \text{NH}_2$	Ноотропная, антидепрессивная, психостимулирующая активности	389, 390

Продолжение таблицы 4.2

1	2	3	4
7		Улучшает обучение и память	370
8		Противосудорожная активность	361
9	 Ar = 4-NO₂C₆H₄, 2,4-(NO₂)₂C₆H₃	Антигипоксическая, противосудорожная и анальгезирующая активности	362
10		Антиамнестическая активность	364
11	 R = H, C₆H₄NO₂	Антигипотензивная активность	391
12	 AB = NHCH₂CO, NHCH(CH₃)CO,  , -N-piperidine-C(=O)- ; n = 0, 1	Улучшает память	371

Продолжение таблицы 4.2

1	2	3	4
13		Психотропная активность	392
14	 $R^1 = \text{H, OH}; R^2 = \text{H, Alk};$ $R^3 = \text{H, CH}_2\text{CONH}_2, \text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)_2$	Ноотропная активность	357
15	 $R^1, R^2 = \text{H, Alk (C}_{1-4}\text{)}$	Ноотропные свойства	358
16	 $R^1, R^2 = \text{H, Alk}$	Церебральный стимулятор	393, 394
17		Ноотропная активность	359
18	 $R = \text{CONH}_2, \text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$	Антигипоксическая, противосудорожная активности	323

Продолжение таблицы 4.2

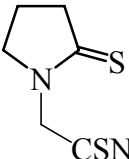
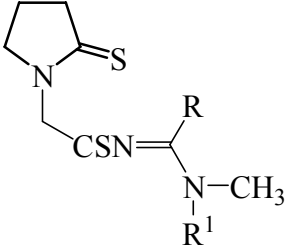
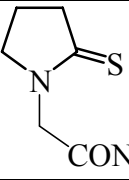
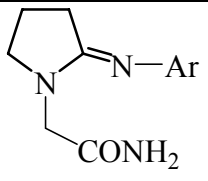
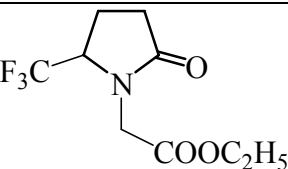
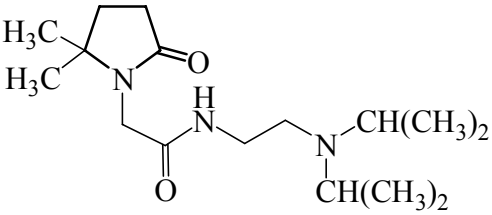
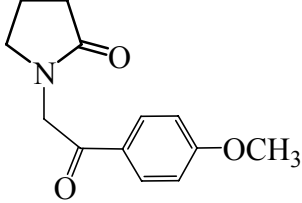
1	2	3	4
19	 $R_1 = C_6H_5, C_6H_5CH_2CH_2, C_6H_4CH_2CH_2CH_3, (C_2H_5)_2NCH_2CH_2$	Психотропная, антигипоксическая, противосудорожная активности	331
20	 $R, R^2 = H, Alk$	Оказывает положительное влияние на процесс обучения и консолидацию памяти	331
21		Фунгицидная активность	395
22	 $Ar = C_6H_5, n-CH_3OC_6H_4$	Противосудорожная, антигипоксическая активности	363
23		Фунгицидная активность	396
24		Противошоковое действие	397
25	 (анирацетам)	Антиамнестическая активность	365-368

Таблица 4.3

**Биологическая активность поливинилпирролидона
и сополимеров винилпирролидона с различными мономерами**

№ п/п	Полимер	Биологическая активность	Литера тура
1	Поливинилпирролидон	Заменитель плазмы крови Адсорбент желчных кислот	352, 398
2	Сополимер хитозана и 1-винил-2-пирролидона	Основной покровный мате- риал, ускоряющий заживле- ние кожных ожогов	399
3	Сополимер 2-винил-4Н-1,3- дитиина и 1-винил-2-пирролидона	Антитромбогенное и противомикробное действие	399
4	Сополимер 2-метил-5-винилпири- дина и 1-винил-2-пирролидона	Противоопухолевая и противолучевая активность	400, 401
5	Сополимер 5-изопропенил- тетразола и 1-винил- 2-пирролидона	Иммуностимулирующая, иммуноаdjувантная актив- ность	402
6	Сополимер ундециловой кислоты и 1-винил-2-пирролидона	Иммуностимулирующая, противоопухолевая, фунги- статическая активность	403
7	Сополимер производных кетоновой кислоты и 1-винил- 2-пирролидона	Глюкокортикоидная активность	404
8	Сополимер N,N,N,N-тетраэтил- метакрилоилоксиэтиламмоний иодида, 1-винил-2-пирролидона и додецилсульфата натрия	Адаптогенное средство для лечения острых и гипоксиче- ских состояний, ишемии мозга и сердца, шоковых и стрессовых состояний	405
9	Сополимер N-винил-N-глицидил- γ-аминомасляной кислоты, ацетилсалициловой кислоты и 1-винил-2-пирролидона	Анальгетическая и анти- тромбозная активность при снижении ulcerогенного действия на желудочно- кишечный тракт	406

Всё сказанное о производных 2-пирролидона, пираретаме и его наиболее изученных аналогах (карфедон, оксираретам, леветираретам, нефираретам, прамираретам), а также о серии их представителей, приведенных в таблицах 4.1–4.3, характеризует пирролидонсодержащие вещества как исключительно перспективные для медицинской практики. Поэтому исследования, проводимые в этой области, можно рассматривать как одно из приоритетных направлений органической, фармацевтической химии и фармакологии.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Lebedev A. Preparation of chiral 4-substituted γ -lactams and the corresponding γ -aminobutyric acids. (Review) // Chem. Heterocycl. Compd. 2007. Vol. 43. № 6. P. 673-684.
2. Emmert B., Meyer E. Über die Einwirkung von γ -Bromvaleriansäure auf Amine // Ber. 1921. Bd. 54. № 2. S. 210 – 213.
3. Späth E., Lintner J. Über die Bildung von Lactamen aus Lactonen // Ber. 1936. Bd. 69 B. № 12. S. 2727 – 2731.
4. Adams R., Rogers E.F. Structure of Monocrotaline. V. Retronecine, a Derivative of 1-Methylpyrrolizidine // J. Am. Chem. Soc. 1941. Vol. 63. № 1. P. 228 – 236.
5. Adams R., Mahan J. Basicity Studies of Tertiary Vinyl Amines // J. Am. Chem. Soc. 1942. Vol. 64. № 11. P. 2588 – 2593.
6. Zienty F. B., Steahly C. W. N-Substituted 2-Pyrrolidones // J. Am. Chem. Soc. 1947. Vol. 69. № 3. P. 715 – 716.
7. McElvain S. M., Vozza Piperidine J. F. Derivatives. XX. The Preparation and Reaction of 1-Methyl-3-piperidon // J. Am. Chem. Soc. 1949. Vol. 71. № 3. P. 896 – 900.
8. Leonard N. J., Fuller G., Dryden H. L. Rearrangement of α -Aminoketones during Clemmensen Reduction. X. Influence of Phenyl Substitution // J. Am. Chem. Soc. 1953. Vol. 75. № 15. P. 3727 – 3730.
9. Zhang Z., Chen J., Lin F., Meng D. Получение 1-фенил-2-пирролидона // Fine Chem. 2004. Vol. 21. № 11. P. 869 – 871. РЖХ, 2005 г., 19 Ж191.
10. Пат. США 204577. Non-catalytic liquid phase conversion of butyrolactone and ammonia to 2-pyrrolidone product in high yield and selectivity / Minnok F., Taylor P. // РЖХ, 1996 г., 24 Н 86 П.
11. Пат. ФРГ 4321870.9. Verfahren zur herstellung von γ -vinylpyrrolidonen / Fischer R., Hoffman W., Langguth E., Siegel H. // РЖХ, 1996 г., 17 Н 67 П.
12. Пат. Германии 694043. N-Substituted α -pyrrolidones / Schuster C. // С.А., 1941 г., 35, 4780.

13. Пат. США 2.267.757. Substituted α -pyrrolidones / Schuster C.. // С.А., 1942 г., 36, 2566.

14. Qiu L., Mi Z., Zhang X., Gao J., Chen H. Исследования синтеза N-метил-2-пирролидона в паровой фазе в присутствии катализаторов // Petrochem. Technol. 1996. Vol. 25. № 3. P. 179 – 182. РЖХ, 1996 г., 21 Н51.

15. Головачев В. А., Любимова Э. А., Якушкин М. И., Кудряшова Т. З. Каталитическая активность цеолит-содержащих катализаторов в синтезе N-метилпирролидона // Применение цеолитов в катализе: Тез. докл. 4 Всес. конф., Москва, 28-30 нояб., 1989. – М. 1989. с. 183 – 186.

16. Пат. России 2857774. 1-Фенил-4-анилинопирролидон-2, проявляющий противовоспалительную активность / Музыченко Г. Ф., Бадовская Л. А., Кожина Н. Д., Кульневич В. Г., Пидэмский Е. П., Марданова Л. Г. // РЖХ, 1996 г., 7 О26 П.

17. Puetzer B., Katz L., Horwitz L. Preparatory Method for N-Vinyl-2-pyrrolidon // J. Am. Chem. Soc. 1952. Vol. 74. № 19. P. 4959 – 4960.

18. Walton E. Some Reaction of Δ^{β} - γ -Lactones // J. Chem. Soc. 1940. Vol. 62. P. 438.

19. Wedler C., Costisella B., Schick H. Reactions of 4-oxoalkanoic acids. III. Synthesis of 5-methyl- and 5-methylenepyrrolidine-2-ones by reaction of α -angelicalactone with methylamine // J. Prakt. Chem. 1990. Vol. 332. № 4. P. 557 – 562.

20. Пат. США 263384. 3-Hydroxy-N-methylpyrrolidone and preparation thereof / Degenis G. A., Doll W. J., Hawi A. // РЖХ, 1992 г., 3 О53П.

21. Химическая энциклопедия: В 5 т. / Под ред. И. Л. Кнунянца. М: Сов. энцикл., 1988. Т. 1. С. 338.

22. Tafel J., Stern M. Reduction von suceinimiden zu pyrrolidonen // Ber. 1900. Bd. 33. P. 2230.

23. Baillie T., Tafel J. Reduction von acylaminen zu alkylaminen // Ber. 1899. Bd. 32. P. 68-77.

24. Paden J., Adkins H. The Synthesis of Pyrrolidines, Piperidines and Hexahydroazepines // J. Am. Chem. Soc. 1936. Vol. 58. № 12. P. 2487 – 2499.

25. Киселев В. В., Кертман С. В., Колесников С. В. Получение реактивов в ряду производных некоторых циклических амидов и пиррола // Регион. конф. Сибири и Дал. Востока «Перспектива развития малотоннаж. химии», 3 – 5 окт., 1989: Тез. докл. Красноярск. 1989. С. 20.
26. Пат. США 185197. Preparation of 2-pyrrolidone / Matson M. // РЖХ, 1991 г., 5 Н159 П.
27. Николаева Т. Г., Аминова Н. В., Володин А. Л., Кривенько А. П. Каталитический синтез N-R-2-пирролидонов // 8 Междунар. конф. по хим. реактивам РЕАКТИВ – 95 «Хим. реактивы, реагенты и процессы малотоннаж. хим.», Уфа – Москва, 28 – 30 июня, 1995. Тез. докл. – Уфа, 1995. С. 81.
28. Пат. США 09/884602. Method of making pyrrolidones / Werpy T., Frye J., Wang J., Zacher A.H. // РЖХ, 2004 г., 18 Н96 П.
29. Пат. США 10/280622. Production of 5-methyl-N-aryl-2-pyrrolidone and 5-methyl-N-cykloalkyl-2-pyrrolidone by reductive amination of levulinic acid with arylamines / Menzer L. E. // РЖХ, 2005 г., 03 О77 П.
30. Пат. США 10/280462. Method of making pyrrolidones / Werpy T., Frye J., Wang J., Zacher A. H. // РЖХ, 2006 г., 8 Н153 П. РЖХ, 2006 г., 8 Н153 П.
31. Huang P. Q., Ruan J. P. Изучение асимметрического синтеза пирролидиновых алкалоидов и родственных соединений // Chem. J. Chin. Univ. 1995. Vol. 16. № 12. P. 1914 – 1916. РЖХ, 1997 г., 9 Е61.
32. Huang J., Huang P. Q., Wang S. L., Ye Jian L., Ping R. Y., Zheng H., Xing G. J. An easy access to protected (4S, 5R)-5-alkyl-4-hydroxy-2-pyrrolidinones and their use as versatile synthetic intermediates // Tetrahedron. 1998. Vol. 54. № 41. P. 12547 – 12560.
33. Bailey P., Morgan K., Smith D., Vernon J. Novel spirocyclisations of N-acyliminium ions involving an aromatic π -nucleophile // Tetrahedron Lett. 1994. Vol. 35. № 38. P. 7115 – 7118.
34. Tafel J. Über die γ -amidovaleriansäure // Ber. 1886. Bd.19. № 11. S. 2414 – 2417.
35. Gabriel S. Über γ -amidobuttersäure // Ber. 1889. Bd.22. № 15. S. 3335 – 3339.

36. Aschan W. Üeber einige Derivate der Homopiperidinsäure // Ber. 1891. Bd. 24. № 12. S. 2443 – 2450.

37. Пат. СССР 3875216/04. 4-п-Изопропоксифенил-2-пирролидон, обладающий противосудорожной активностью / Азарян Л. В., Аветисян С. А., Миджоян О. Л., Джагацпанян И. А., Акопян Н. Е., Назарян И. М. // РЖХ, 1995 г., 22 О30 П.

38. Пат. Германии 19751062.0. An 4-stellung substituierte 2-pyrrolidon-derivate zur verringerung des extrazelluären glutamate-spihgels / Feuerstein T., Knörle R. // РЖХ, 2000 г., 11 О76П.

39. Gray W. H. The action of aniline on d-Glutamic Acid // J. Chem. Soc. 1928. Vol. V. P. 1264 – 1267.

40. Пат. Франции 0209110. Procédé de protection d'acide pyrrolidonecarboxilique et de ses sels / Suzuki J., Jumioka R., Tabobashi T. // РЖХ, 2004 г., 21 Н123 П.

41. Краснов В. П., Низова И. А., Синицина Т. А., Авдюкова Н. В. Синтез и исследование (2S, 4S)-4-ариламино-2-карбокси-5-пирролидонов // Изв. РАН. Сер. хим. 1993. № 12. С. 2087 – 2090.

42. George V., Demopoulos V.J., Kourounakis P.N. Synthesis of N-acylGABA derivatives // J. Heterocycl. Chem. 1996. Vol. 33. № 3. P. 989 – 990.

43. Walton E., Ofner P., Thorp R.H. Search for new analgesics. Part III. Homologues of amidone, isoamidone and some related compounds // J. Chem. Soc. 1949. Vol. III. P. 648 – 655.

44. Пат. США 2555353. 3-Tertiaryaminoalkyl-2-pyrrolidones and process for preparing same and related products / Lucas P. // C.A., 1952, 46, 141.

45. Пат. США 2555354. 1-Aliphatic-3,3-diphenyl-2-pyrrolidones and process for preparing same and related products / Lucas P. // C.A., 1952, 46, 142.

46. Emmert B. Über die Bildung von 1-Phenyl-5-methylpyrrolidon bei gleichzeitiger electrolytischer Reduktion von Lävulin säure und Nitrobenzol // Ber. 1907. Bd. 40. № 1. S. 912 – 916.

47. Frank R. L., Schmits W. R., Zeidman B. 1,5-Dimethyl-2-pyrrolidone // Org. Synthesis. 1947. Vol. 27. P. 28 – 29.

48. Пат. США 10/396087. Production of 5-methyl-N-(methylaryl)-2-pyrrolidone 5-methyl-N-(methylcykloalkyl)-2-pyrrolidone by reductive amination of levulinic acid with arylamines / Manzer L.E. // РЖХ, 2006 г., 11 О271 П.

49. Пат. США 10/966087. Production of 5-methyl-N-(methylaryl)-2-pyrrolidone 5-methyl-N-(methylcykloalkyl)-2-pyrrolidone by reductive amination of levulinic acid with arylamines / Manzer L.E. // РЖХ, 2007 г., 3 О285 П.

50. Пономарев А. А., Седавкина В. А. Синтез и свойства 5-алкилпирролидонов-2 // ХГС. 1969. № 5. С. 809 – 812.

51. Беспалова Г. В., Лизак И. В., Седавкина В. А. Восстановительное аминирование β -ароилпропионовых кислот // Изв. вузов. Химия и хим. технол. 1996. Т. 39. № 4 – 5. С. 8 – 14.

52. Седавкина В. А., Лизак И. В., Беспалова Г. В. Синтез 5-R-1-карбэтоксиметилпирролидин-2-онов и их производных // Изв. вузов. Химия и хим. технол. 1989. Т. 32. № 7. С. 42 – 47.

53. Лизак И. В., Седавкина В. А., Беспалова Г. В. Новый способ получения 5-алкил-1-карбамидометил-2-пирролидонов // Изв. вузов. Химия и хим. технол. 1997. Т. 40. № 3. С. 108 – 110.

54. Беспалова Г. В., Лизак И. В., Седавкина В. А. Синтез и противомикробная активность морфолиновых производных 2-пирролидонов и их тиааналогов // ХФЖ. 1991. Т. 25. № 1. С. 44 – 46.

55. Сафонова А. А., Седавкина В. А. Синтез и антимикробная активность 5-алкил-1-(3-оксобутил)пирролидин-2-онов и их 2,4-динитрофенилгидразонов // ХФЖ. 1996. Т. 30. № 10. С. 22 – 24.

56. Беспалова Г. В., Лизак И. В., Седавкина В. А. Гидроариламинирование эфиров 4-оксокарбоновых кислот // Изв. вузов. Химия и хим. технол. 1993. Т. 36. № 8. С. 66 – 71.

57. Winans C. F., Adkins H. The Synthesis and Reactions of Certain Nitrogen Ring Compounds over Nickel // J. Am. Chem. Soc. 1933. Vol. 55. № 10. P. 4167 – 4176.

58. Lynn J. Notes 2-pyrrolidone // J. Org. Chem. 1956. № 21. P. 578.

59. Sperber N., Fzicano N. Cyclic Derivatives of α,α -Disubstituted Phenylacetone nitriles // J. Am. Chem. Soc. 1953. Vol. 75. P. 2986.

60. Koelsh C. F., Stratton C. H. Synthesis and Alkylation of Some Derivatives of Ethyl 2-ketopyrrolidine-3-carboxylate // J. Am. Chem. Soc. 1944. Vol. 66. № 11. P. 1883 – 1884.

61. Патент ФРГ 3928982. Verfahren zur herstellung von N,N'-disubstituierten 5-iminopyrrolidin-2-onen / Schuster L. // РЖХ, 1991 г., 21 Н119 П.

62. Berther C. Einseitige Verseifung von Dinitrilen und Hudrierung der entstandenen ω -Cyan-Saureamide // Ber. 1959. Bd. 92. № 10. S. 2616 – 2621.

63. Colonge J., Pouchol J. M. Peparation de pyrrolidones-2 et de γ -aminoacids // Soc. chim. de France. 1962. № 3. P. 598 – 603.

64. Moffet R. B. 5,5-Dimethyl-2-pyrrolidone // Org. Synthes. 1963. 4. P. 357 – 359.

65. Берестовицкая В. М., Зобачева М. М., Васильева О. С. Создание новых лекарственных средств – приоритетное направление современной науки // Известия РГПУ им. А. И. Герцена. Сер. Естественные и точные науки. 2002. № 2. С. 133-144.

66. Киселева И.Н., Перекалин В.В., Зобачева М.М. Синтез новых производных 2-пирролидонов и 4-аминобутановых кислот // ЖОрХ. 1974. Т. 10. Вып. 10. С. 2224.

67. Новиков Б.М., Гринева В.С., Киселева И.Н., Зобачева М.М. Новые биологически активные аналоги пирацетама, содержащие арильные заместители в пирролидоновом цикле // Методы синтеза, строение и химические превращения нитросоединений и аминокислот. Л., 1989. С. 32-37.

68. Остроглядов Е.С., Васильева О.С., Артёмова О.В., Берестовицкая В.М. Пиридинсодержащий пирролидонкарбоксилат: синтез и реакции с нитроэтенами // ЖОрХ. 2007. Т. 43. Вып. 8. С. 1263– 1264. [Russ. J. Org. Chem. 2007. Vol. 43. № 8. P. 1261-1262.]

69. Данилова Е.М., Буханова Н.Ф., Евграфова Т.В., Зобачева М.М. Синтез γ -амино- β -(м-оксифенил)- и γ -амино- β -(м-оксифенил)-масляных кислот // XXVIII Герценовские чтения. Химия. Научные доклады. Л. 1976. С. 148-151.

70. Васильева О.С., Смирнова А.А., Зобачева М.М. Синтез β,β -дизамещённых γ -аминомасляных кислот // XXVIII Герценовские чтения. Химия. Научные доклады. Л. 1976. С. 152-154.
71. Васильева О.С., Зобачева М.М., Смирнова А.А., Перекалин В.В. Синтез 3,3-дизамещённых 4-аминобутановых кислот и их производных // ЖОрх. 1978. Т. XIV. Вып. 7. С. 1420 – 1422.
72. Гринева В.С., Новиков Б.М., Титова Е.В., Копылова Г.Б. Синтез производных ГАМК //Межвуз.сб. науч. трудов. «Методы синтеза, строение и химические превращения нитросоединений и аминокислот. Л.: 1989. С. 37 – 45.
73. Васильева О.С., Гринева В.С., Зобачева М.М., Киселева И.Н., Смирнова А.А., Шалюта А.Д. Синтез фармакологически активных α -пирролидонов и γ -аминокислот // XXVI Герценовские чтения. Химия. Научные доклады. Л. 1973. Вып. 2. С. 25 - 30.
74. Кобзарева В.Н., Васильева О.С., Зобачева М.М., Берестовицкая В.М. 2-(Индол-3-ил)-1-нитроэтилен в реакциях с СН-кислотами // ЖОрХ. 1997. Т. 33. Вып. 10. С. 1598-1599. [Russ. J. Org. Chem. 1997. Vol. 33. № 10 P. 1519 – 1520.]
75. Aleksandrova S.M., Berestovitskaya V.M., Vasil'eva O.S. Synthesis of new indole-containing compounds from indolyl nitroethenes // The Chemistry and Biological Activity of Nitrogen-Containing Heterocycles and Alkaloids. M.: Iridium Press. 2001. Vol. 2. P.16.
76. Берестовицкая В.М., Остроглядов Е.С., Васильева О.С. Пиридин- и бензимидазолсодержащие 1,1-бис(метоксикарбонил)этенy: синтез и реакции с нитрометаном // ЖОрХ. 2003. Т. 39. Вып. 2. С. 304 – 305.
77. Зобачева М.М., Перекалин В.В. Взаимодействие нитроолефинов с малоноводиметилowym эфиром // Научные доклады высшей школы. Химия и химическая технология. 1958. № 4. С. 740-742.
78. Усик Н.В., Зобачева М.М. Гидролиз этилового эфира 4-фенил-2-пирролидон-3-карбоновой кислоты // Межвуз. сб. науч. трудов «Синтез и исследования нитросоединений и аминокислот». Л. 1983. С. 26-29.

79. Zelle R. Resolution of 4-Phenyl-2-pyrrolidinone: A Versatile Synthetic Intermediate // *Synthesis*. 1991. Vol. 11. P. 1023-1026.
80. Кленкина К.А., Розентал И.Н., Кострова Г.П., Смирнова А.А. Синтез метильных аналогов γ -аминомасляной кислоты // XXVI Герценовские чтения. Химия. Научные доклады. Л. 1973. Вып. 2. С. 98 - 102.
81. Липина Э. С., Бодина Р. И., Ефимова Т. П., Новикова Т. А., Перекалин В. В. Синтез производных β -арилгомотауринов и 4-арил-2-оксопирролидин-3-сульфокислот // *ХФЖ*. 1998. № 5. С. 37 – 39.
82. Mahboobi S., Eibler E., Koller M., Kumar K., Popp A., Schoollmeyer D. Synthesis of pyrrolidin-2-ones and of staurosporine aglycon (K-252c) by intermolecular Michael reaction // *J. Org. Chem.* 1999. Vol. 64. 13. P. 4697 – 4704.
83. Mahboobi S., Popp A., Burgemeister T., Schoollmeyer D. Diastereoselective synthesis of (-)-1-methyl-(3S,4R)-3,4-bis[(2S)-N-(tert-butyloxycarbonyl)-pyrrolidin-2-yl]-2-pyrrolidinone by an asymmetric Michael reaction // *Tetrahedron Asymmetry*. 1998. Vol. 9. № 13. P. 2369 – 2376.
84. Okino T., Hoashi Y., Takemoto Y. Enantioselective Michael Reaction of Malonates to Nitroolefins Catalyzed by Bifunctional Organocatalysts // *J. Am. Chem. Soc.* 2003. Vol. 125. № 42. P. 12672-12673.
85. Larrow J., Jacobsen E., Gao Y., Hong Y., Nie X., Zepp Ch. A Practical Process for the Large-Scale Preparation of (*R,R*)-*N,N'*-Bis(3,5-Di-tert-butylsalicylidene)-1,2-Cyclohexanediaminomanganese (III) Chloride, a Highly Enantioselective Epoxidation Catalyst // *J.Org.Chem.* 1994, Vol. 59. P. 1939-1940.
86. Kaik M., Gawronski J. Facile monoprotection of *trans*-1,2-diaminocyclohexane // *Tetrahedron: Assymetry*. 2003. Vol. 14. № 11. P. 1559-1563.
87. Baldoli C., Mariorana S., Licandro E., Perdicchia D., Vandoni B. Michael addition of nitromethane to non-racemic chiral $\text{Cr}(\text{CO})_3$ complexes of ethyl cinnamate derivatives: stereoselective synthesis of (*R*)-(-)-baclofen // *Tetrahedron: Assymetry*. 2000. Vol. 11. № 9. P. 2007-2014.
88. Пат. США 09/318302. Method of producing 4-hydroxy-2-pyrrolidone and method of purifying the same / Nishikawa M.// *РЖХ*, 2001 г., 4 О67 П.

89. Khoukhi N., Vaultier M., Carrie R. Synthesis and reactivity of methyl γ -azidobutyrate and ethyl δ -azidovalerate and of the corresponding acid chlorides as useful reagents for the aminoalkylation // *Tetrahedron*. 1984. Vol. 43. № 8. P. 1811 – 1822.

90. Thakur V., Nikalje M., Sudalai A. Enantioselective synthesis of (R)-(-)-baclofen via Ru(II)-BINAP catalyzed asymmetric hydrogenation // *Tetrahedron: Asymmetry*. 2003. Vol. 14. P. 581-586.

91. Lipp P., Caspers F. Eine Synthese von N-Aryl- α -pyrrolidonen // *Ber.* 1925. Bd. 58. S. 1011 – 1014.

92. Каткевич М. Ю., Корчагова Э. Х., Иванова Т., Славинская В. А., Лукевиц Э. Взаимодействие гидроксилamina с эфирами 2-оксобутеновых кислот. Синтез производных 1-гидрокси-3-гидроксимино-2-пирролидинонов // *ХГС*. 2004. № 6. С. 860 – 867.

93. Becht J.-M., Meyer O., Helmchen G. Enantioselective synthesis of (-)-(R)-rolipram, (-)-(R)-baclofen and other GABA analogues via rhodium-catalyzed conjugate addition of arylboronic acids // *Synthesis*. 2003. № 18. P. 2805-2810.

94. Hartwig W., Born L. Diastereoselective and Enantioselective Total Synthesis of the Hepatoprotective Agent Clausenamide // *J. Org. Chem.* 1987. Vol. 52. № 19. P. 4352-4358.

95. Остроглядов Е.С., Берестовицкая В.М., Васильева О.С., Перфилова В.Н., Арсенова Н.В., Бородин Д.Д., Тюренков И.Н. Синтез и строение новых пирролидонкарбоксилатов – базовых веществ в получении арил(гетерил)глутаминовых кислот // *Вестник ВолгГМУ. (Мат-лы IV Всероссийского науч.-практ. семинара молодых учёных с международным участием «Современные проблемы медицинской химии. Направленный поиск новых лекарственных средств»)*. Волгоград. 2012. С. 56-57.

96. Берестовицкая В.М., Васильева О.С., Остроглядов Е.С., Тюренков И.Н., Ананьев И.В., Лысенко К.А., Перфилова В.Н., Багметова В.В. Гидрохлориды 3-(гет)арилглутаминовых кислот: синтез и строение // *Изв. АН. Сер. хим.* 2013. № 11. С. 2401 - 2406.

97. Obkircher M., Seufert W., Gies B. Photochemical synthesis of N-substituted 3-hydroxy-2-pyrrolidinones // *Synlett*. 2005. № 7. P. 1182 – 1184.

98. Cossy J., Madaci A., Pete J.-P. Photoreduction of α -ketoamides; cyclization of unsaturated captodative radicals // *Tetrahedron Lett.* 1994. Vol. 35. № 10. P. 1541 – 1544.

99. Степанов Н. О., Верещагин А. Н., Элинсон М. Н., Никишин Г. И. Электролитический мультикомпонентный стереоселективный синтез бициклических пирролидонов // Новые направления в химии гетероциклических соединений / Материалы Международной конференции – Кисловодск, 3-8 мая 2009. – С. 443.

100. Bentley J., Wadsworth H., Willis C. Enantioselective synthesis of (S)- and (R)-3-hydroxypyrrolidin-2-ones via lactate dehydrogenase catalysed reductions of 4-benzyloxycarbonylamino-2-oxo-butanoic acid // *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1995. № 2. P. 231 – 232.

101. Muralidhar R., Chirumamilla R., Ramachandran V., Marchant R., Nigam P. Racemic resolution of RS-Baclofen using lipase from *Candida cylindraceae* // *Med. Fac. Landbouww. Univ. Gent.* 2001. Vol. 66 № 3a, P. 227-232.

102. Corey E.J., Zhang F-Y. Enantioselective Michael addition of nitromethane to α,β -enones catalyzed by chiral quaternary ammonium salts. A simple synthesis of (R)-baclofen // *Org. Lett.* 2000. Vol. 2. № 26. P. 4257-4259 (2000)

103. Langlois N., Dahuron N., Wang H. Enantioselective syntheses of (R)-3-phenyl GABA, (R)-baclofen and 4-arylpyrrolidin-2-ones // *Tetrahedron.* 1996. Vol. 52. № 48. P. 15117-15126.

104. Meyers A., Snyder L. The synthesis of racemic 4-substituted pyrrolidinones and 3-substituted pyrrolidines. An asymmetric synthesis of (-)-rolipram // *J.Org.Chem.* 1993. Vol. 58. № 1. P. 36-42.

105. Schoenfelder A., Mann A., Le Coz S. Enantioselective synthesis of R-(-)-baclofen // *Synlett.* 1993. Vol. 1. 63-64.

106. Armstrong A., Convine N., Popkin M. Diastereoselective conjugate addition of cyanide to α,β -unsaturated oxazolidinones: Enantioselective synthesis of ent-pregabalin and baclofen // *Synlett.* 2006. Vol. 10. P. 1589-1591.

107. Пат. США 103005. Antiplaque, antigingivitis, anticaries oral composition / Gaffar A., Afflito J., Williams M. // *РЖХ*, 1996 г., 9 О193П.

108. Пат. США 424944. TNF inhibition / Christensen S., Esser K., Simon P. // РЖХ, 1998 г., 12 О44 П.
109. Пат. США 568701. Composition of alkylpyrrolidone for solubilizing antibacterials / Subramanyam R., Gu B. // РЖХ, 1999 г., 6 О391 П.
110. Пат. США 386626. Stabilized pesticidal composition containing acephate / Katayama J., Ohtsubo T. // РЖХ, 2000 г., 6 О417 П.
111. Пат. России 2703112/04. 5-(1-Адамантил)-2-пирролидон, обладающий психотропной активностью и способ его получения / Шмарьян М.И., Климова Н.В., Морозов И.С., Лаврова Л.Н. // РЖХ, 1996 г., 9 О32 П.
112. Киселёва И.Н., Зобачева М.М., Перекалин В.В. Синтез новых производных 2-пирролидонов и 4-аминобутановых кислот // XXVII Герценовские чтения. Химия. Научные доклады. Л. 1975. С. 38 – 40.
113. Zoretic P.A., Barcelos F., Jardin J., Bhakta C. Synthetic approaches to 10-azaprostaglandin // J. Org. Chem. 1980. Vol. 45. № 5. P. 810 – 814.
114. Padwa A., Hertzog D.L., Nadler W.R., Osterhout M.H., Price A.T. Studies on the intramolecular cycloaddition reaction of mesoionics derived from the rhodium(II)-catalyzed cyclization of diazoimides // J. Org. Chem. 1994. Vol. 59. № 6. P. 1418 – 1427.
115. Galt R., Hitchcock P.B., McCarthy S., Young D. Formation of a medium ring imino ether by a diazo insertion reaction // Tetrahedron Lett. 1996. Vol. 37. № 44. P. 8035 – 8036.
116. Kocharit C., Chaiyanurakkul A., Gallagher E. Diastereoselective heck arylation of spirolactams: an approach to spiroamine-based nicotinic ligands // Synlett. 2006. № 18. P. 3069 – 3072.
117. Vanlaer S., De Borggraeve W., Compennolle F. Synthesis of spirocyclic pyridoazepines as analogues of galanthamine by nucleophilic aromatic Substitution of 3-substituted 2-chloropyridines // Eur. J. Org. Chem. 2007. № 30. P. 4995 – 4998.
118. Meyers A.I., Seefeld M.A., Lefker B.A., Blake J.F. Origin of stereochemistry in simple pyrrolidinone enolate alkylations // J. Am. Chem. Soc. 1997. Vol. 119. № 19. P. 4565 – 4566.

119. Meyers A.I., Seefeld M.A., Lefker B.A., Blake J.F., Williard P.G. Stereoselective alkylations in rigid systems. Effect of remote substituents on π -facial additions to lactam enolates. Stereoelectronic and steric effects // J. Am. Chem. Soc. 1998. Vol. 120. № 30. P. 7429 – 7438.
120. Maldaner A.O., Pilli R.A. Stereoselective alkylation of *N*-Boc-2-pyrrolidinones and *N*-Boc-2-piperidinones. Synthesis and characterization of disubstituted lactams // Tetrahedron. 1999. Vol. 55. № 47. P. 13321 – 13332.
121. Bouaucheau C., Parlier A., Rudler H. Access to the pyrroloindole and pyrrolochinoline frameworks and synthesis of substituted lycoranes // J. Org. Chem. 1997. Vol. 62. № 21. P. 7247 – 7259.
122. Russo O., Messaoudi S., Hamze A., Olivi N., Peyrat J.-F., Brion J.-D., Sicsiss Berque-Bestel I., Alami M. Tree-component one-pot process to propargylic amines and related amide and sulfonamide compounds: application to the construction of 2-(aminomethyl) benzofurans and indoles // Tetrahedron 2007. Vol. 63. № 43. P. 10671 – 10683.
123. Matsuo J., Kobayashi S., Koga K. Lithium enolate formation using a chiral tetradentate lithium amide in the presence of lithium bromide // Tetrahedron Lett. 1998. Vol. 39. № 52. P. 9723 – 9726.
124. Goumri-Magnet S., Guerret O., Gornitzka H., Cazaux J.B., Bigg D., Palacios F., Bertrand G. Free and supported phosphorus ylides as strong neutral bronsted bases // J. Org. Chem. 1999. Vol. 64. № 10. P. 3741 – 3744.
125. Belanger G., Gauthier R.L., Menard F., Nantel M., Barabe F. Addition of tethered nonaromatic carbon nucleophiles to chemoselectively activated amides // Org. Lett. 2005. Vol. 7. № 20. P. 4431 – 4434.
126. Han C., Shen S., Su S., Porco J.A. Copper-mediated synthesis of *N*-acyl vinylogous carbamic acids and derivatives: synthesis of the antibiotic CJ-15,801 // Org. Lett. 2004. Vol. 6. № 1. P. 27 – 30.
127. Sun C., Camp J.E., Weinreb S.M. Construction of β -haloenamides via direct copper-promoted coupling of lactams with 2-chloro and 2-bromovinyl iodides // Org. Lett. 2006. Vol. 8. № 9. P. 1779 – 1781.

128. Brice J.L., Meerdink J.E., Stahl S.S. Formation of enamides via palladium(II)-catalyzed vinyl transfer from vinyl esters to nitrogen nucleophiles // *Org. Lett.* 2004. Vol. 6. № 11. P. 1845 – 1848.
129. Zhang Y., Hsung R.P., Tracey M.R., Kurtz K.C.M., Vera E.L. Copper sulfate-pentahydrate-1,10-phenantroline catalyzed amidations of alkynyl bromides. Synthesis of heteroaromatic amine substituted ynamides // *Org. Lett.* 2004. Vol. 6. № 7. P. 1151 – 1154.
130. Kochhar S., Pinnick H.W. A short synthesis of ($\pm$)-mesembrine // *Tetrahedron Lett.* 1983. Vol. 24. № 44. P. 4785 – 4788.
131. Stewart J.D., Fields S.C., Kochhar K.S., Pinnick H.W. α -Arylation of pyrrolidiones // *J. Org. Chem.* 1987. Vol. 52. № 10. P. 2110 – 2113.
132. Alonso R.A., Rodriguez C.H., Rossi R.A. Reactivity of *N,N*-dialkylamide enolate ions. Arylation of 1-methyl-2-pyrrolidinone enolate ions by the SRN_1 mechanism // *J. Org. Chem.* 1989. Vol. 54. № 25. P. 5983 – 5985.
133. Shaughnessy K.H., Hamann B.C., Hartwig J.F. Palladium - catalyzed inter- and intramolecular α -arylation of amides. Application of intramolecular amide arylation to the synthesis of oxindoles // *J. Org. Chem.* 1998. Vol. 63. № 19. P. 6546 – 6553.
134. Deng W., Wang Y.-F., Zou Y., Liu L., Guo Q.-X. Aminoacid-mediated Goldberg reactions between amides and aryl iodides // *Tetrahedron Lett.* 2004. Vol. 45. № 10. P. 2311 – 2315.
135. Chen Y.-J., Chen H.-H. 1,1,1-Tris(hydroxymethyl)ethane as a new, efficient and versatile tropod ligand for copper-catalyzed reactions of aryl iodides with amides, thiols, and phenols // *Org. Lett.* 2006. Vol. 8. № 24. P. 5609 – 5612.
136. Lv X., Bao W. A β -ketoester as a novel, efficient and versatile ligand for copper(I)-catalyzed *C-N*, *C-O* and *C-S* coupling reactions // *J. Org. Chem.* 2007. Vol. 72. № 10. P. 3863 – 3867.
137. Sukanara M., Ukita T. A facile copper-catalyzed ullmann condensation: *N*-arylation of heterocyclic compounds containing an -NHCO-moiety // *Chem. Pharm. Bull.* 1997. Vol. 45. № 4. P. 719 – 721.
138. Пат. PCT WO 2004/101512. Naphthyridine integrase inhibitors / Johns B.A. / 25.11.2004.

139. Nguyen H.N., Wang Z.J. Novel preparation of functionalized iodotetrahydronaphthyridine, iodoazaindoline, and iodotetrahydropyridoazepine systems // *Tetrahedron Lett.* 2007. Vol. 48. № 42. P. 7460 – 7463.
140. Пат. PCT WO 2007/132906. Benzylamine derivatives as CETP inhibitors / Konishi K., Iwaki Y., 22.11.2007.
141. Rege P.D., Johnson F. Application of vicarious nucleophilic substitution to the total synthesis of dl-physostigmine // *J. Org. Chem.* 2003. Vol. 68. № 16. P. 6133 – 6139.
142. Tsuchimoto T., Ozawa Y., Negoro R., Shirakawa E., Kawakami Y. Zirconium triflate catalyzed direct coupling reaction of lactams with heterocyclic arenes under atmospheric oxygen // *Angew. Chem.* 2004. Vol. 116. № 32. P. 4327 – 4329.
143. Oediger H., Kabbe H.-J., Möller F., Eiter K. 1,5-Diazabicyclo[4.3.0]nonen-(5). Ein neues reagenz zur einföhrung von doppelbindungen // *Chem. Ber.* 1966. Vol. 99. № 6. P. 2012 – 2016.
144. Shinohara N., Haga J., Yamazaki T., Kitazume T., Nakamura S. Stereoselective synthesis of trifluoromethylated compounds with controlled adjacent tertiary carbons by Michael addition to (*E*)-3-(trifluoromethyl)acrylates // *J. Org. Chem.* 1995. Vol. 60. № 14. P. 4363 – 4374.
145. Пат. США 4874865. Preparation of substituted lactams / Wambach L., Fischer M., 17.10.1989.
146. Малхасян А.Ц., Сукиасян Г.Г., Матинян С.Г., Мартиросян Г.Т. Алкилирование лактамов стиролом в гексаметилфосфортриамиде // *Армянский Хим. Журн.* 1976. Т. 24. № 5. С. 458 – 460.
147. Gaudin J.M., Millet P. Transition metal-free addition of ketones or nitriles to 1,3-dienes // *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* 2008. № 5. P. 588 – 590.
148. Möhrle H., Kilian R. *Cis*-N-styryl-aminoacyl-verbindungen // *Tetrahedron.* 1969. Vol. 25. № 23. P. 5745 – 5753.
149. Möhrle H., Kilian R. Zur amidierung von phenylacetaldehyd // *Archi. Pharmaz.* 1967. Vol. 300. № 11. P. 917 – 921.

150. Yudha S.S., Kuninobu Y., Takai K. Rhenium-catalyzed hydroamidation of unactivated terminal alkynes: synthesis of (E)-enamides // *Org. Lett.* 2007. Vol. 9. № 26. P. 5609 – 5611.
151. Nakamura E., Kubota K. Carbometalation of cyclopropene. Diastereoselective cis-addition of zincated amides, esters, and hydrazones // *J. Org. Chem.* 1997. Vol. 62. № 4. P. 792 – 793.
152. Siriwardana A.I., Kamada M., Nakamura I., Yamamoto Y. Palladium-catalyzed addition of nitrogen pronucleophiles to alkylidenecyclopropanes // *J. Org. Chem.* 2005. Vol. 70. № 15. P. 5932 – 5937.
153. Dandia A., Taneja H., Gupta R., Paul S. An efficient procedure for the synthesis of spiro (3*H*-indole-3,4'(1'*H*)pyrano[2,3-*C*]pyrrole]-5'-carbonitriles using solid inorganic supports and microwave activation // *Synt. Commun.* 1999. Vol. 29. № 13. P. 2323 – 2336.
154. Hocker J., Merten R. Reaktionen von tetraaminoäthylenen mit lactamen und imiden // *Ber.* 1975. Vol. 108. № 1. P. 215 – 224.
155. Сидельковская Ф.П., Зеленская М.Г., Шостаковский М.Ф. N-метилоллактамы // *Изв. АН СССР сер. химическая.* 1959. № 5. С. 901 – 903.
156. Möhrle H., Engelsing R., Baumann H. *Cis-trans* isomere [(cyclohexanol)-methyl]-lactame // *Tetrahedron.* 1970. Vol. 26. № 1. P. 273 – 280.
157. Smith M., Demdofsky B., Son Y. 5(*R*)-Methyl-1-chloromethyl)-2-pyrrolidone: a new reagent for the determination of enantiomeric composition of alcohols // *J. Org. Chem.* 1994. Vol. 59. № 7. P. 1719 – 1725.
158. Bombardieri C.C., Taurins A. The mannich condensation of compounds containing acidic imino groups // *Can. J. Chem.* 1955. Vol. 33. № 5. P. 923 – 928.
159. Беспалова Г.В., Седавкина В.А., Харченко В.Г. Реакция Манниха в ряду 2-пирролидонов и 2-тиопирролидонов // *ХГС.* 1979. № 9. С. 1278.
160. Wasserman H.H., Ives J.L. Reaction of singlet oxygen with enamino carbonyl systems. A general method for the synthesis of α -keto derivatives of lactones, esters, amides, lactams and ketones // *J. Org. Chem.* 1985. Vol. 50. № 19. P. 3573 – 3580.

161. Токмаков Г.П., Землянова Т.Г., Грандберг И.И. Реакция арилгидразинов с производными α -формилбутиролактама // Хим. гетероцикл. соед. 1984. №1. С. 56 – 60.

162. Padwa A., Eidell C.K., Ginn J.D., McClure M.S. A new method for the preparation of 2-thiosubstituted furans by methylsulfanylation of γ -dithiane carbonyl compounds // J. Org. Chem. 2002. Vol. 67. № 5. P. 1595 – 1606.

163. Kozikowski A.P., Ghosh A.K. Stereochemistry of the kinetic Michael reaction of amide enolates with enones // J. Org. Chem. 1985. Vol. 50. № 16. P. 3019 – 3022.

164. Oare D.A., Henderson M.A., Sanner M.A., Heathcock C.H. Stereochemistry of the Michael addition of N,N-disubstituted amide and thioamide enolates to α , β -unsaturated ketones // J. Org. Chem. 1990. Vol. 55. № 1. P. 132 – 157.

165. Ikuo K., Hideo K., Yoshihide F., Katsuji Y., Takayoshi H. Studies on styrene derivatives. Synthesis and anti-inflammatory activity of 3,5-di-*tert*-butyl-4-hydroxystyrenes // Chem. Pharm. Bull. 1986. Vol. 34. № 4. P. 1619 – 1627.

166. Yoshimitsu T., Arano Y., Nagaoka H. Radical hydroxyalkylation of C-H bond adjacent to nitrogen of tertiary amides, ureas, and amines // J. Am. Chem. Soc. 2005. Vol. 127. № 33. P. 11610 – 11611.

167. Dandia A., Sehgal V., Singh P. Facile synthesis of some novel spiro[indole-3,4'-dipyrrolopyran] derivatives // Chem. Pharm. Bull. 1994. Vol. 42. № 9. P. 1909 – 1911.

168. Dandia A., Sacdeva H., Singh P. Improved synthesis of 3-spiroindolines in dry media under microwave irradiation // Synt. Commun. 2001. Vol. 31. № 12. P. 1879 – 1892.

169. Пат. США 5102896. 1-Acyl-2-pyrrolidinones as enhancers of learning and memory / Giannessi F., Ghirardi O., Misiti D., Tinti M.O. / 7.04.1992.

170. Bar G., Parsons A.F., Thomas C.B. Manganese(III) acetate-mediated alkylation of β -keto esters and β -keto amides: an enantio- and diastereo-selective approach to substituted pyrrolidinones // Org. Biomol. Chem. 2003. Vol. 1. № 2. P. 373 – 380.

171. Пат. США 5073641. Prodrugs derivatives of carboxylic acid drugs / Bundgaard H., Nielsen N.M., 17.12.1991.
172. Eguchi S., Suzuki T., Okawa T., Matsushita Y., Yashima E., Okamoto Y. Synthesis of optically active vasicinone based on intramolecular azawitting reaction and asymmetric oxidayion // J. Org. Chem. 1996. Vol. 61. № 21. P. 7316 – 7319.
173. Kamal A., Shankaraiah N., Devaiah V., Reddy K.L. Solid-phase synthesis of fused [2,1-*b*]quinazolinone alkaloids // Tetrahedron Lett. 2006. Vol. 47. № 51. P. 9025 – 9028.
174. Evans P., McCabe T., Morgan B.S., Reau S. Double reduction of cyclic aromatic sulfonamides: A novel method for the synthesis of 2- and 3-aryl-substituted cyclic amines // Org. Lett. 2005. Vol. 7. № 1. P. 43 – 46.
175. Gore V.G., Chordia M.D., Narasimhan N.S. Improved syntheses of shihunine, the spiro phthalide pyrrolidine alkaloid // Tetrahedron. 1990. Vol. 46. № 7. P. 2483 – 2494.
176. Morris J., Wishka D.G., Jensen R.M. Synthesis of 2,3-dihydro[1]benzopyrano[2,3-*b*]pyrrol-4(1H)-ones and 1,2,3,4-tetrahydro-5H[1]benzopyrano[2,3-*b*]pyridin-5-ones // J. Org. Chem. 1993. Vol. 58. № 25. P. 7277 – 7280.
177. Pathak T., Thomas N.F., Akhtar M., Gani D. Synthesis of [4-²H₂]- (4R) [4-²H₁]- and (4S) [4-²H₁]-4-methylnitrosamino)-1-(3'-pyridyl)-1-butanone, C-4 deuteriated isotopomer of the procarcinogen NNK // Tetrahedron. 1990. Vol. 46. № 5. P. 1733 – 1744.
178. Wei X., Sumithran S.P., Deaciuc A.G., Burton H.R., Bush L.P., Dwoskin L.P., Crooks P.A. Identification and synthesis of novel alkaloids from the root system of nicotiana tabacum: Affinity for neuronal nicotinic acetylcholine receptors // Life Sciences. 2005. Vol. 78. P. 495 – 505.
179. Loreto M.A., Migliorini A., Tardella P.A., Gambacorta A. Novel spiroheterocycles by aziridination of α -methylene- γ - and - δ -lactams // Eur. J. Org. Chem. 2007. Vol. 14. P. 2365 – 2371.
180. Korte F., Büchel K.H., Mäder H., Römer G., Schulze H.H. Zur protonkatalysierten umlagerung von α -acyl-lactamen in alkoholischer lösung // Ber. 1962. Vol. 95. № 10. P. 2424 – 2437.

181. Matsuo J., Tanaki Y., Ishibashi H. One-pot oxidative Mannich-type reaction of lactams with alkyl malonates // *Tetrahedron Lett.* 2007. Vol. 48. № 18. P. 3233 – 3236.
182. Пат. ФПГ 937955. Verfahren zur herstellung eines dilactams / Opfermann A.C.J., Gladbach B., 28.02.1951.
183. Matthews D.P. Synthesis of novel *N*-(1,2,3,7,8,9,9*a*,9*b*-octahydro-3-(phenylmethyl)-5*H*-dipyrrolo[1,2-*c*,3,2-*e*]pyrimidine-5-ylidene)benzenamine derivatives // *J. Heterocyclic Chem.* 1985. V. 22. № 5. P. 1381 – 1382.
184. Shono T., Matsumura, Y., Uchida K., Kobayashi H. A new [3+3]-type annelation useful for the formation of piperidine skeletons // *J. Org. Chem.* 1985. Vol. 50. № 17. P. 3243 – 3245.
185. Shono T., Matsumura Y., Konazawa T. A general method for the synthesis of indoles bearing a variety of substituent at the β -position and its application to the synthesis of L-tryptophan // *Tetrahedron Lett.* 1983. Vol. 24. № 12. P. 1259 – 1262.
186. Savoia D., Concialini V., Roffia S., Tarsi L. Organometallic reactions of ω -heterosubstituted *N*-acyl lactams. A new route to γ -keto aldehydes from 5-ethoxy-2-pyrrolidinone // *J. Org. Chem.* 1991. Vol. 56. № 5. P. 1822 – 1827.
187. Tajima T., Kurihera H., Fuchigami T. Development of an electrolytic system for Non-Kolbe electrolysis based on the acid-base reaction between carboxylic acids as a substrate and solid-supported bases // *J. Am. Chem. Soc.* 2007. Vol. 129. № 21. P. 6680 – 6681.
188. Шахидиятов Х.М., Ирисбаев А., Юн Л.М., Осипов Э., Кадыров Ч.Ш. Реакция антраниловой кислоты и её замещённых с лактамами // *Хим. гетероцикл. соед.* 1979. № 11. С. 1564 – 1569.
189. Detterbeck R., Hess M. Aglaurubine-discrepancies during the course of structure elucidation // *Tetrahedron Lett.* 2002. Vol. 43. № 26. P. 4609 – 4612.
190. Bermejo F.A., Rico-Ferreira R. Total synthesis of (+)-ampullicin and (+)-isoampullicin: two fungal metabolites with grown regulatory activity isolated from *ampulliferina* Sp.27 // *J. Org. Chem.* 2001. Vol. 66. № 25. P. 8287 – 8292.

191. Du Y., Wiemer D. Preparation of α -phosphono lactams via electrophilic phosphorus reagents: an application in the synthesis of lactam-based farnesyl transferase inhibitors // J. Org. Chem. 2002. Vol. 67. № 16. P. 5709 – 5717.

192. Heinze-Krauss I., Angehrn P., Guerry P., Hebeisen P., Hubschwerlen C., Kompis I., Page M.G.P., Richter H.G.F., Runtz V., Stalder H., Weiss U., Wei. C.-C. Synthesis and structure-activity relationship of (lactamylvinyl)cephalosporins exhibiting activity against staphylococci, pneumococci, and enterococci // J. Med. Chem. 1996. Vol. 39. № 9. P. 1864 – 1871.

193. Minisci F., Punta C., Recupero F., Fontana F., Pedulli G.F. Aerobic oxidation of *N*-alkylamides catalyzed by *N*-hydroxyphthalimide under mild conditions. Polar and enthalpic effects // J. Org. Chem. 2002. Vol. 67. № 8. 2671 – 2676.

194. Pavlik J.W., Tantayanon S.J. Photocatalytic oxidations of lactams and *N*-acylamines // Am. Chem. Soc. 1981. Vol. 103. № 22. P. 6755 – 6757.

195. Murahashi S.-I., Naota T., Kuwabara T., Saito T., Kumobayashi H., Akutagawa S. Ruthenium-catalyzed oxidation of amides and lactams with peroxides // J. Am. Chem. Soc. 1990. Vol. 112. № 21. P. 7820 – 7822.

196. Ito R., Umezawa N., Higuchi T. Unique oxidation reaction of amides with pyridine-*N*-oxide catalyzed by ruthenium porphyrin: direct oxidative conversion of *N*-acyl-*L*-proline to *N*-acyl-*L*-glutamate // J. Am. Chem. Soc. 2005. Vol. 127. № 3. P. 834 – 835.

197. Drago R.S., Riley R. Oxidation of *N*-alkyl amides to novel hydroperoxides by dioxygen // J. Am. Chem. Soc. 1990. Vol. 112. № 1. P. 215 – 218.

198. Iley J., Tolando R., Constantino L. Chemical and microsomal oxidation of tertiary amides: regio- and stereoselective aspects // J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2. 2001. № 8. P. 1299 – 1305.

199. Киселёва И.Н., Зобачева М.М. Исследование продуктов гидрирования эфиров 4-аминобутановых кислот – 2-пирролидонов // Межвузовский сборник научных трудов. ЛГПИ им. А.И. Герцена. Л.: 1980. С. 71 – 75.

200. Перекалин В.В., Сопова А.С. Взаимодействие нитростирола с некоторыми соединениями, содержащими метиленовые группы, активированные карбонильными и карбоксильными группами // ЖОХ. 1954. Т. 24. Вып. 3. С. 513-516. [Engl. Ausg. S. 523-525].

201. Перекалин В.В., Сопова А.С. Синтез производных γ -аминокислот // Изв. АН СССР. 1954. Т. XCV. № 5. С. 993-995.

202. Glozman, O. M.; Morozov, I. S.; Zhmurenko, L. A.; Zagorevskii, V. A. The synthesis and antispasmodic activity of 4-phenylpyrrolidone-2-acetamides // Pharmaceutical Chemistry Journal, 1980. Vol. 14, № 11. P. 776 – 780. [ХФЖ. 1980. Том. 14 № 11. С. 43-48].

203. Barnes D., Ji J., Fickes M., Fitzgerald M., King S., Morton H., Plagge F., Preskill M., Wagaw S., Wittenberg S., Zhang J. Development of a Catalytic Enantioselective Conjugate Addition of 1,3-Dicarbonyl Compounds to Nitroalkenes for the Synthesis of Endothelin-A Antagonist ABT-546. Scope Mechanism, and Further Application to the Synthesis of the Antidepressant Rolipram // J. Am. Chem. Soc. 2002. Vol. 124. № 44. P. 13097 – 13105.

204. Wang J., Li, W., Liu Y., Chu Y., Lin L., Liu X., Feng X. Asymmetric cyanation of activated olefins with ethyl cyanoformate catalyzed by a modular titanium catalyst// Organic Letters, 2010. Vol. 12. № 6. P. 1280 – 1283.

205. Смирнова А. А., Зобачева М. М., Перекалин В. В., Питерская И. В. Синтез и строение спиро-бис- α -пирролидонов // ЖОрХ. 1968 г. Т. 4. Вып. 9. С. 1665 – 1669.

206. Кострова Г. П., Зобачева М. М., Смирнова А. А. Синтез и строение нитропроизводных эфиров пирролидонкарбоновых кислот. //XXVI Герценовские чтения. Химия. Научные доклады. ЛГПИ им. А.И. Герцена. Л., 1973. Ч. 2. С. 10-18.

207. Соковишина И. Ф. Синтез нитроэтильных производных алкоксикарбонил-2-пирролидонов и спиро-бис-2-пирролидонов, содержащих фенильный, п-толильный и фурильный заместители // Межвуз. сб. науч. трудов «Синтез и исследование нитросоединений и аминокислот». Л., 1986. С. 85-90.

208. Артемова О.В., Никоноров А.А., Остроглядов Е.С., Васильева О.С., Берестовицкая В.М. Пирролидонкарбоксилаты как ключевые структуры в синтезе принципиально нового типа аналогов пирацетама // Материалы Международной конференции «Новые направления в химии гетероциклических соединений». Кисловодск. 2009. С. 257.

209. Артемова О.В., Васильева О.С., Остроглядов Е.С., Зобачева М.М., Берестовицкая В.М. N-Замещённые 3-метоксикарбонил-4-фенил-2-пирролидоны в реакциях с нитроэтенами // ЖОХ. 2009. Т. 79. Вып. 10. С. 1707-1712.

210. Берестовицкая В.М., Артемова О.В., Васильева О.С., Литвинов И.А., Губайдуллин А.Т., Криволапов Д.Б., Остроглядов Е.С., Беркова Г.А. 3-Метоксикарбонил-4-фенил-2-пирролидон в реакциях с бензальмалонатом и его аналогами // ЖОХ. 2009. Т. 79. Вып. 4. С. 645 – 656. [Russ. J. Gen. Chem. 2009. Vol. 79. № 4. P. 808-819.]

211. Берестовицкая В.М., Васильева О.С., Остроглядов Е.С., Артёмова О.В., Катаева О.Н. 2-Пирролидон-3-карбоксилаты в синтезе предшественников новых замещённых γ -аминомасляной кислоты и пирацетама // Тезисы докладов XVIII Менделеевского съезда по общей и прикладной химии. М.: Граница. 2007. Т. 5. С. 169.

212. Артемова О.В., Барыкова Д.А., Васильева О.С., Остроглядов Е.С., Берестовицкая В.М. Взаимодействие 3-метоксикарбонил-4-фенил-2-пирролидона с бензальмалонатом и его аналогами // Материалы международной конференции по органической химии «Химия соединений с кратными углерод-углеродными связями». СПб.: ВВМ. 2008. С. 183.

213. Артемова О.В., Никоноров А.А., Остроглядов Е.С., Васильева О.С., Берестовицкая В.М. 3-Метоксикарбонил-4-фенил-2-пирролидон в реакциях с 2-арил(гетерил)-1-нитро- и 1,1-диметоксикарбонилэтенами // Материалы Международной конференции «Основные тенденции развития химии в начале XXI-го века». СПб. 2009. С. 326-327.

214. Никоноров А.А., Остроглядов Е.С., Васильева О.С., Берестовицкая В.М. Синтез и строение нитроэтилпирролидонкарбоксилатов // ЖОХ. 2011.

T.81 Вып. 8. С. 1336-1345. [Rus. J. Gen. Chem. 2011. Vol. 81. № 6. P. 1681-1690.]

215. Пат. 1039113. N-carbamoylmethyl lactams / UCB (Belgium), 06.08.64. // C.A. 1966. Vol. 65. 13672a.

216. Tafel J. Wassmuth. Uber das Pyrrolidon // Ber. 1907. Bd. 40. № 10. S. 2831-2842.

217. Ковалев Г.В. Ноотропные средства. Волгоград: Ниж.-Волж. кн. изд-во. 1990, 368 с.

218. Пат. 5691324. Treatment of neurological and mental disorders related to deficient serotonin neurotransmission and impaired pineal melatonin function / Reuven S. (USA), 14.01.94. // C.A. 1998. Vol. 128. 30408t.

219. Dasaeva L.A. Effects of piracetam on occupationally significant functions of patients with arterial hypotension working under conditions of psychoemotional stress // Med. Tr. Prom. Ekol. 1995. № 10. P. 26-28.

220. Mondadori C. Nootropics: Preclinical results in the light of clinical effects; comparison with tacrine // Crit. Rev. Neurobiol. 1996. Vol. 10. № 3/4. P. 357-370.

221. Genkova-Papazova M.G., Lazarova-Bakarova M.B. Piracetam and fipexide prevent PTZ-kindling-provoked amnesia in rats // Eur. Neuropsychopharmacol. 1996. Vol. 6. № 4. P. 285-290.

222. Машковский М. Д. Лекарственные средства. 16-е изд. М: Новая Волна: 2012. С. 116-117, 670 – 672.

223. Петров В.И., Соломин М.Ю., Горбунов С.Г. Новые подходы к коррекции нарушений высших интегративных функций мозга при фармакотерапии артериальной гипертензии пропранолом // Эксперимент. и клиническая фармакол. 1998. Т. 61. № 5. С. 10-12.

224. Acsu F., Gultekin I., Ivan S.Y., Baysal F. The effects of piracetam on morphine-induced amnesia and analgesia: the possible contribution of central opiateergic mechanismus on the anti-amnesic effect of piracetam // Inflammopharmacology. 1998. Vol. 6. № 1. P. 53-65.

225. Кресюн В.И., Кравченко Л.С., Кадырова Л.Л. Влияние литонита и пирацетама на течение экспериментального инфаркта миокарда // Бюлл. Эксперим. Биол. и мед. 1989. Т. 108. № 11. С. 569-571.

226. Справочник Видаль. Лекарственные препараты в России: справочник. М.: ЮМБ Медика Рус. 2013. С. Б-720.

227. Moriau M., Crasborn L., Lavenne-Pardonge E., Von Frenckell R., Col-Debeys C. Platelet antiaggregant and rheological properties of piracetam: a pharmacodynamic study in normal subjects // *Arzneim-Forsch.* 1993. Vol. 43. № 2. P. 110-118.

228. Stockmans F., Deberdt W., Nystroem A., Nystroem E., Stassen J.M., Vermynen J., Deckmyn H. Inhibitory effect of piracetam on platelet - rich thrombus formation in an animal model // *Thromb. Haemostasis.* 1998. Vol. 79. № 1. P. 222-227.

229. Кресюн В.И., Кравченко Л.С., Кадырова Л.Л. Профилактическое и терапевтическое применение пирацетама при воспроизведенном инфаркте миокарда // *Фармакол. и токсикол.* 1990. Т.53. № 2. С. 29-31.

230. Akopyan V.P., Balyan L.S. On the influence of locomotor activity and GABA agonists on the content of neuroactive amino acids in the brain // *Zh. Eksp. Klin. Med.* 1990. Т. 30. № 3. P. 265-268.

231. El-Hazmi M.A.F., Warsy A.S., Al-Famaz I., Opawoye A.D., Abu T.H., Howsawi Z., Mochamed A.A., Aly A.w., Pefai S. Piracetam is useful in the treatment of children with sickle cell disease // *Acta Haematol.* 1996. Vol. 96. № 4. P. 221-226.

232. Cadete-Leite A., Branda F., Andrade J.P., Ribeiro-Da-Silva A., Paula-Barbarosa M.M. The GABA ergic system of the dentate gyrus after withdrawal from chronic alcohol consumption: effects of intracerebral grafting and putative neuro-protective agents // *Alcohol Alcohol. (Oxford).* 1997. Vol. 32. № 4. P. 471-484.

233. Tissot M., Sarfati G., Roch-Arveiller M., Giroud J.-P. Effect of piracetam on polyphosphoinositide metabolism, cytosolic calcium release, and oxidative burst in human polymorphonuclear cells: interaction with FMLP-induced stimulation // *Biochem. Pharmacol.* 1999. Vol. 57. № 2. P. 163-170.

234. Пат. 163254. Method of producing 2-keto-1-pyrrolidinoacetamide [piracetam] / Osowski A., Klecha U., Dereszynski H., Wyborski A., Starecki A. (Poland), 11.12.90. // C.A. 1995. Vol. 122. 160468z.

235. Пат. 2032668. Method for preparing 1-alkoxycarbonylmethyl-2-pyrrolidones / Granik V.G., Grizik S.I., Golovko T.V., Kuzovkin V.A., Budanova L.I., Volzhina O.N., Glushkov R.G. (Russ. RU), 24.06.92. // C.A. 1996. Vol. 124. 145888j.

236. Пат. 1105357. Preparation of piracetam / Hua W., Cai Ch. (China), 13.01.94. // C.A. 1996. Vol. 124. 175816b.

237. Xu Y., Yang C., Hua W. New synthesis of piracetam // Zh. Yiyao Gongye Zazhi. 1996. Vol. 27. N 2. P. 54.

238. Пат. 418452. 2-Pyrrolidone acetamide / Caldero G.J.M. (Spain), 29.08.73. // C.A. 1977. Vol. 86. 106366q.

239. Пат. 436145. 2-Pyrrolidinoneacetamide / Baig P.J. (Spain), 31.03.75. // C.A. 1977. Vol. 87. 68146d.

240. Пат. 441654. 2-Pyrrolidinon-N-acetamide / Ferrer Internacional S.A. (Spain), 29.09.75. // C.A. 1978. Vol. 88. 22631a.

241. Пат. 447347. 2-oxo-1-pyrrolidinylacetamide / Artus S., Juan J. (Spain), 26.04.76. // C.A. 1978. Vol. 88. 169961s.

242. Пат. 7700408. 2-oxo-1-pyrrolidine derivatives / PLIVA (Jugoslavia), 14.01.76. // C.A. 1978. Vol. 88. 23392k.

243. Пат. 77116463. 2-oxopyrrolidine-N-alkanoic acid amides / PLIVA (Jugoslavia), 14.01.76. // C.A. 1978. Vol. 88. 152418x.

244. Crnic Z., Vajtner Z. Synthesis of N-alkylamides of 2-oxopyrrolidine // Croat. Chem. Acta. 1992. Vol. 65. № 4. P. 813-816.

245. Берестовицкая В.М., Зобачева М.М., Новиков Б.М., Васильева О.С., Усик Н.В., Александрова С.М., Тюренков И.Н. 2-Оксо-1-пирролидинилацетамиды: методы получения и строение / Под ред. В.Г. Карцева, Г.А. Толстикова // Азотистые гетероциклы и алкалоиды. Мат-лы междунар. конф. «Химия и биологическая активность азотистых гетероциклов и алкалоидов». 9-12 октября 2001 г. М., «Иридиум-Пресс». С. 229 - 233.

246. Новиков Б.М., Гринева В.С., Киселева И.Н., Зобачева М.М. Новые биологически активные аналоги пирацетама, содержащие арильные заместители в пирролидоновом цикле. В сб.: «Методы синтеза, строения и химические превращения нитросоединений и аминокислот». Л.: 1983, с. 32-37.

247. Berestovitskaya V.M., .Zobacheva M.M., Novikov B.M., Vasileva O.S., Usik N.V., Aleksandrova S.M., Tyurenkov I.N. Synthesis and structure of 2-oxo-1-pyrrolidinylacetamides. В кн.: «The chemistry and Biological Activity of Nitrogen-Containing Heterocycles and Alkaloids». М.: «Iridium Press», 2001, vol. 1. p. 216-220.

248. Зобачева М.М., Новиков Б.М., Васильева О.С., Усик Н.В., Перекалин В.В. 4-арил-2-пирролидоны в реакциях с эфирами α -хлоркарбоновых кислот // ЖОрХ. 1996. Т. 32. С. 474-475.

249. Пат. 2264531. (Polyalcoxy-phenyl)-4-pyrrolidinones-2 et medicaments qui en contiennent / Casanova A. (France), 20.03.74.

250. Патент СССР 797219. N-Карбамоилметил-4-фенил-2-пирролидон, обладающий гипотензивной активностью / Перекалин В. В., Новиков Б. М., Зобачева М. М., Киселёва И. Н., Гринёва В. С., Ковалёв Г. В., Тюренок И. Н., Полевой Л. Г. от 08.05.79. [Pat. 797219. N-Carbamoylmethyl-4-phenil-2-pyrrolidone hypotensive activity / Perekalin V.V., Novikov B.M., Zobacheva M.M., Kiseleva I.N., Grineva V.S., Kovalev G.V., Tyurenkov I.N., Polevoj L.G. (USSR), 8.05.79.] // С.А. 1996. 124: 279178m.

251. Бобков Ю.Г., Морозов И.С., Глозман О.М., Неробкова Л.Н., Жмуренко Л.А., Загоревский В.А. Фармакологическая характеристика нового фенильного аналога пирацетама - 4-фенилпирацетеме // Бюлл. exper. биол. и мед. 1983. Т. 95. № 4. С. 50-53.

252. Евразийский патент 002380. Антиишемическое средство / Берестовицкая В.М., Васильева О.С., Новиков Б.М., Усик Н.В., Зобачева М.М., Тюренок И.Н., Перфилова В.Н. // Бюлл. Изобрет. Евразийского патентного ведомства. 26.02.2001. №1.

253. Патент РФ № 2437659. Средство, обладающее антидепрессивным, анксиолитическим и ноотропным действием / Берестовицкая В.М., Васильева

О.С., Остроглядов Е.С., Петров В.И., Тюренок И.Н., Багметова В.В. // Приоритет от 12.11.2010. Оpubл. 27.12.2011.

254. Pat. WO2007104780. Method of preparation and use of pharmacologically active N-carbamoylmethyl-4(R)-phenyl-2-pyrrolidinone / Veinbergs G., Vorona M., Dambrova M., Karina L., Zvejniece L., Kalvinš I., Chernobrovijs A., 20.09.2007.

255. Pat. EP 2013166. N-carbamoylmethyl-4(R)-phenyl-2-pyrrolidinone, method of its preparation and pharmaceutical use./ Veinberg G., Vorona M., Zvejniece L., Chernobrovijs A., Kalvinsh I., Karina L., Dambrova M., 14.01.2009.

256. Pat. LV. Appl. 13630 (B). Method of preparation and use of pharmaceutically active N-carbamoylmethyl-4(R)-phenyl-2-pyrrolidinone/ Veinberg G., Vorona M., Dambrova M., Zvejniece L., Karina L., Kalvinsh I., Chernobrovijs A., 20.12.2007.

257. Ворона М., Вейнберг Г., Викайнис С., Кузнецов Е., Лебедев А., Пономарёв Ю., Чернобровый А., Звейниесе Л., Дамброва М. Новые методы синтеза 2-[(4-*R*)-2-оксо-4-фенилпирролидин-1-ил]ацетамида ((*R*)-фенотропила) // ХГС. 2012. № 5. С. 775 - 778.

258. Резников А.Н., Головин Е.В., Климочкин Ю.Н. Энантиоселективный синтез производных γ -аминомасляной кислоты на основе Ni(II)-катализируемой реакции диэтилмалоната с нитроалкенами // ЖОрХ. 2013. Т. 49. Вып. 5. С. 682-686.

259. Ebric S., Rigo B., Vaccher C., Vaccher M-P., Flouquet N., Debaert M., Berthelot P. Synthesis of novel pyrrolidin-2-ones: γ -aminobutyric acid cyclic analogues // J.Het.Chem. 1998. Vol. 35. P. 579-583.

260. Анисимова Н.А., Белавин И.Ю., Орлова Н.А., Сергеев В.Н., Шипов А.Г., Бауков Ю.И. Сильный метод реакции N-амидоалкилирования // ЖОХ. 1983. Т. 53. Вып. 5. С. 1198-1199.

261. Анисимова Н.А., Крамарова Е.П., Белавин И.Ю., Бауков Ю.И. Взаимодействие N-триметилсилиллактамов с эфирами хлоругольной кислоты и α -галогенэфирами // ЖОХ. 1986. Т. 56. Вып. 8. С. 1845-1853.

262. Шипов А.Г., Орлова Н.А., Севастьянова И.А., Артамкина О.Б., Бауков Ю.И. Кремнийсодержащие нуклеофилы в реакциях С- и N-амидометилирования с участием 5-оксазолидинонов // ЖОХ. 1989. Т. 59. Вып. 5. С. 1084-1099.

263. Желтоногова Е.А., Оленева Г.И., Шаповаленко Е.П., Белавин И.Ю., Шипов А.Г., Бауков Ю.И. Сильный вариант амидоалкилирования 5-замещенных урацилов производными 2-пирролидона // ЖОХ. 1990. Т. 60. Вып. 6. С. 1390-1395.

264. Желтоногова Е.А., Орлова Н.А., Кобзарева В.П., Шипов А.Г., Бауков Ю.И. Взаимодействие N-триметилсилиллактамов с N-замещенными производными хлорацетамида // ЖОХ. 1991. Т. 61. Вып. 10. С. 2254-2262.

265. Шипов А.Г., Желтоногова Е.А., Кобзарева В.П., Орлова Н.А., Бауков Ю.И. N-Замещенные производные 2-пирролидона в сильном методе С- и N-амидоалкилирования // ЖОХ. 1991. Т. 61. Вып. 10. С. 2308-2317.

266. Бесова Е.А., Голощапов Н.М., Голощапова Е.Н., Мичурина Е.А., Шипов А.Г., Бауков Ю.И. Взаимодействие замещенных 5-оксазолидинонов с О,О'-бис(триметилсилил)урацилами // ЖОХ. 1998. Т. 68. Вып. 3. С. 502-504.

267. Крамарова Е.П., Шипов А.Г., Орлова Н.А., Артамкина О.Б., Белавин И.Ю., Бауков Ю.И. Простые методы N-алкилирования лактамов // ЖОХ. 1988. Т. 58. Вып. 5. С. 1093-1102.

268. Пат. 1245573. 5-Alkyl-N-carbethoxymethyl-2-pyrrolidinones / Lizak I.V., Sedavkina V.A., Donskaja L.V. (USSR), 27.01.84. // С.А. 1986. Vol. 105. 208761t.

269. Седавкина В.А., Лизак И.В., Беспалова Г.В. Синтез 5-R-1-карбэтоксиметилпирролидин-2-онов и их производных // Изв. ВУЗов. Химия и хим. тех. 1989. Т. 32. Вып. 7. С. 42-47.

270. Пат. 2009126. Preparation of 5-propyl-N-carbamoylmethyl-2-pyrrolidone / Lizak I.V., Sedavkina V.A., Bepalova G.V. (Russ. R.U.), 12.05.91. // С.А. 1995. Vol. 123. 285761s.

271. Лизак И.В., Седавкина В.А., Беспалова Г.В. Новый способ получения 5-алкил-1-карбамидометил-2-пирролидонов // Изв. ВУЗов. Химия и хим. технология. 1997. Т. 40. Вып. 3. С. 108-110.

272. Пат. 224256. Alkyl 4-alkoxy-2-oxopyrrolidin-1-ylacetates, their preparation, and their use as intermediates for cerebrally active 4-hydroxy-2-oxopyrrolidin-1-ylacetamide / Meul T., McGarrity J., Lonza A.-G. (Eur. Pat.), 26.11.85. // C.A. 1987. Vol. 107. 175879y.

273. Banfi S., Dorigotti L. Experimental behavioral studies with oxiracetam on different types of chronic cerebral impairment // Clin. Neuropharmacol. 1986. Vol. 9. Suppl. 3., S. 19-26.

274. Katahira J., Nakao K., Inukai T., Doyama M., Morino H., Hasegawa K., Hishimori K., Odagiri T., Taneda S. General pharmacology of oxiracetam // Yakuri to Chiryō. 1991. Vol. 19. № 3. P. 899-924.

275. Angelucci L., Calvisi P., Catini R., Cosentino U., Cozzolino R., Pe Witt P., Ghirardi O., Giannessi F., Giuliani A. Synthesis and amnesia - reversal activity of a series of 7- and 5-membered 3-acylaminolactams // J. Med. Chem. 1993. Vol. 36. № 11. P. 1511-1519.

276. Cavoy A., Van Golf-Racht B., Delacour J. Relationships between arousal and cognitionenhancing effects of oxiracetam // Pharmacol. Biochem. Behav. 1994. Vol. 47. № 2. P. 283-287.

277. Sansone M., Battaglia M., Vetulani J. Minaprine but not oxiracetam, prevents desiprmine-induced impairment of avoidance // Pol. J. Pharmacol. 1995. Vol. 47. № 1. P. 69-73.

278. Mancini A., Valle D., Conte G., Fiumara C., Perrelle M., Fabrizi M.L., Bianchi A., De Marinis L. Pre- and postprandial pyridostigmine and oxiracetam effects on growth hormone secretion in anorexia nervosa // Psychoneuroendocrinology. 1996. Vol. 21. № 7. P. 621-629.

279. Пат. СССР 2388323. Способ получения производных пирролидина / Пиффери Дж., Пинца М. (Италия), 13.08.1975.

280. Пат. 2579300. Способ получения производных пирролидина / Монгуцци Р., Пиффери Дж. (Италия), 11.02.1977.

281. Пат. 216325. Process for the preparation of 4-hydroxy-2-oxopyrrolidin-1-ylacetamide, a cerebrally active pharmaceutical / Meul T., McGarrity J. (Eur. Pat.), 24.09.85. // C.A. 1987. Vol. 107. 154483e.

282. Пат. 6272661. Preparation of 4-Hydroxy-2-oxopyrrolidin-1-ylacetamide as a cerebral palsy medicine / Lonza A.-G. (Japan), 24.09.85. // C.A. 1987. Vol. 107. 115486h.

283. Пат. 249018. 4-Alkoxy-2-oxo-3-pyrrolin-1-ylacetamides, procedure for their preparation, and their use to prepare cerebrally active 4-hydroxy-2-oxopyrrolidin-1-ylacetamide / Meul T., McGarrity J. (Eur. Pat.), 14.05.86. // C.A. 1988. Vol. 108. 167293h.

284. Пат. 6226267. Preparation of oxiracetam as a cerebral metabolism improver / Iriuchijima S., Kobayachi H., Aoki K., Oda T., Shinoyama M., Nosaka Y. (Japan), 26.07.85. // C.A. 1987. Vol. 107. 175878x.

285. Пат. 6327477. Preparation of oxiracetam from glycineamide / Hirano H., Kaneko H., Shimizui T., Aoki K., Uchida T. (Japan), 18.07.86. // C.A. 1989. Vol. 110. 154138c.

286. Пат. 03181458. Preparation of oxiracetam / Sato K., Muto K. (Japan), 12.12.89. // C.A. 1991. Vol. 115. 232073x.

287. Пат. 537842. Oxiracetam / Linan C.I., Oliver M.M. (Spain), 21.11.84. // C.A. 1986. Vol. 105. 190921h.

288. Пат. 680293. A new process for the preparation of 4-hydroxy-2-oxopyrrolidin-1-ylacetamide / Laffan D., Baenziger M., McGarrity J. (Schwitzerland), 26.06.90. // C.A. 1993. Vol. 118. 254745g.

289. Margineanu D.G., Wuelfert E. UCB L 059, a novel anticonvulsant, reduces bicucullineinduced hyperexcitability in rat hippocampal CA 3 in vivo // Eur. J. Pharmacol. 1995. Vol. 286. № 3. P. 321-325.

290. Margineanu D.G., Wuelfert E. Inhibition by levetiracetam of a non - GABA receptorassociated epileptiform effect of bicuculline in rat hippocampus // Br. J. Pharmacol. 1997. Vol. 122. № 6. P. 1146-1150.

291. Loscher W., Honack D., Rundfeldt C. Antiepileptogenic effects of the novel anticonvulsant levetiracetam (ucb L 059) in the kindling model of temporal lobe epilepsy // J. Pharmacol. Exp. Ther. 1998. Vol. 284. № 2. P. 474-479.

292. Klitgaard H., Matagne A., Gobert J., Wiilfert E. Evidence for a unique profile of levetiracetam in rodent models of seizures and epilepsy // Eur. J. Pharmacol. 1998. Vol. 353. № 2/3. P. 191-206.

293. Kenda M., Matagne A., Talaga P., Pasau P., Differding E., Lallemand B., Frycia A., Moureau F., Klitgaard H., Gillard M., Fuks B., Michel P. Discovery of 4-substituted pyrrolidone butanamides as new agents with significant antiepileptic activity // J. Med. Chem. 2004. Vol. 47. № 3. P. 530-549.

294. Yoshida Ya., Ichinose M., Kataoka K., Hirota T., Morai R. Physicochemical properties of N-(2,6-dimethylphenyl)-2-(2-oxo-1-pyrrolidinyl)acetamide (DM-9384) // Iyakuin Kenkyu. 1989. Vol. 20. № 4. P. 790-800.

295. Пат. 9706139. Inhibitor for narcotic analgesic dependence and resistance acquisition / Nabeshima T., Yoshii M., Shiotani T. (PCT), 07.08.95. // C.A. 1997. Vol. 126. 212038p.

296. Hiramata M., Shiotani T., Kameyama T., Nabeshima T. Effects of nefiracetam on amnesia animal models with neuronal dysfunctions // Behav. Brain. Res. 1997. Vol. 83. № 1/2. P. 107-115.

297. Sakurai T., Kato T., Mori K., Takano E., Watabe S., Nabeshima T. Nefiracetam elevates extracellular acetylcholine in the frontal cortex of rats with cerebral cholinergic dysfunctions: an in vivo microdialysis study // Neurosci. Lett. 1998. Vol. 246. № 2. P. 69-72.

298. Nishizaki T., Matsuoka T., Nomura T., Sumikawa K., Shiotani T., Watabe S., Yoshii M. Nefiracetam modulates acetylcholine receptor currents via two different signal transduction pathways // Mol. Pharmacol. 1998. Vol. 53. № 1. P. 1-5.

299. Murray C.L., Fibiger H.C. The effect of pramiracetam (CI-879) on the acquisition of a radial arm maze task // Psychopharmacology. 1986. Vol. 89. № 3. P. 378-381.

300. Пат. 4145347. N-(substituted-aminoalkyl)-2-oxo-1-pyrrolidineacetamides / L'Italien I.J., Nordin I.C. (Germany), 03.03.77. // C.A. 1979. 91 : 39332p.

301. Peng Z.-Y., Sun Y.-J., Oi C. Synthesis of pramiracetam // Zh. Yiyao Gongye Zazhi. 1998. Vol. 29. № 8. P. 344-345.

302. Пат. 534271. 1-Pyrrolidineacetamide derivative / Martinez S.A., Izquierdo S.M., Fernandez F.M.I., Lucere de Pablo M.L., Fuentes M.C. (Spain), 13.07.84. // C.A. 1987. 106 : 18353j.

303. Pat. 2011587. Preparation of pramiracetam and salts / Sanchez F.P., Llagostera C.F., Martin-Escudero P.U., Diaz Martin J.A. (Spain), 29.05.89. // C.A. 1990. 113 : 191152k.

304. Pat. USA 5461157. Process for preparing N-aryl-2-pyrrolidinylacetamide derivatives via alkylation of 2-pyrrolidinone metal salt with a haloacetamide / Kamichara S., Kaneuchi T., Uchiyama K., Terada T., 19.06.92. // C.A. 1996. 124 : 201934k.

305. Pat. EP 0165919. (R)-L-Ethyl-2-oxo-1-pyrrolidine acetamide / Gobert J., Giurgea C., Geerts J.P., Bodson G., 15.05.84. // C.A. 1986. 105 : 97305a.

306. Pat. 549791. A new process for the preparation of N-[2-[bis(1-methylethyl)amino]ethyl]2-oxo-1-pyrrolidineacetamide hydrochloride / Orjales V.A., Rubio R.V. (Spain), 10.12.85. / C.A. 1987. 107 : 39601z.

307. Pat. 537803. N-[2-(diisopropylamino)ethyl]-2-(2-oxo-1-pyrrolidine)acetamide / Linan C.I., Oliver M.M. (Spain), 20.11.84. / C.A. 1986. 105 : 190921h.

308. Pavlova A.V. Polymorphe formen des Piracetams // Pharmazie. 1979. Vol. 34. № 7. P. 449-450.

309. Baldo M., Grassi A., Guidoni L., Nicolini M., Pappalardo G.C., Viti V. Molecular determinants for drug-receptor interactions. Part 3. A carbon-1,3 NMR spin lattice relaxation study of the molecular conformation of the nootropic drug 2-oxopyrrolidin-1-ylacetamide // Spectrochim. Acta, Part A. 1982. Vol. 38A. № 12. P. 1253-1255.

310. Admiraal By.G., Eikelenboom J.C., Vos A. Structures of the triclinic and monoclinic modifications of (2-oxo-1-pyrrolidinyl)acetamide / Acta Crystallogr., Sect B. 1982. Vol. 38B. № 10. P. 2600-2605.

311. Lumbroso H., Liegeois C., Pappalardo G.C., Grassi A. Molecular determinants for drug-receptor interactions. Part 2. An ab initio molecular orbital and dipole moment study of the novel nootropic agent piracetam (2-oxopyrrolidin-1-ylacetamide) // J. Mol. Struct. (Theochem.). 1982. Vol. 87. № 3. P. 229-236.

312. Galdecki Z., Glowka M.L. Crystal structure of nootropic agent, piracetam: 2-oxopyrrolidin-1-ylacetamide / Pol. J. Chem. 1983. Vol. 57. № 10-12. P. 1307-1312.

313. Pavlova A.V. A study of crystalline forms of piracetam // *Pharmazie*. 1983. J.38. № 9. P. 634.

314. Pritzkow W. The molecular and crystal structure of 2-oxo-1-pyrrolidineacetamide // *Cryst. Res. Technol.* 1983. Vol. 18. N 8. P. 1069-1074.

315. Pavlova A.V. Kinetics of polymorphic transformation of piracetam crystal forms // *Pharmazie*. 1984. Vol. 39. № 4. P. 272-273.

316. Bandoli G., Grassi A., Nicolini M., Pappalardo G.C. Solid-state structure and conformation of the nootropic agent 4-hydroxy-2-oxo-1-pyrrolidineacetamide: x-ray and theoretical self-consistent field molecular orbital (SCT-MO) studies // *Chem.Pharm. Bull.* 1985. Vol. 33. № 10. P. 4395-4401.

317. Bandoli G., Nicolini M., Pappalardo G.C., Grassi A., Perly B. Solid-state structure and solution conformation of the nootropic agent N-[2-(N,N-diisopropylamino)ethyl]-2-oxo-1-pyrrolidineacetamide sulfate. X-ray and homonuclear two-dimensional ^1H NMR studies // *J. Mol. Struct.* 1987. Vol. 157. № 4. P. 311-320.

318. Camilleri P., Murphy J.A., Thorpe Ch.J. Direct chromatographic separation of the enantiomers of oxiracetam // *J. Chromatogr.* 1990. Vol. 508. № 1. P. 208-211.

319. Хамчуков Ю.Д., Шашков С.Н., Лукомский И.В. Колебательные спектры 2-оксопирролидинацетамида // *Журнал прикладной спектроскопии*. 1990. Т.53. № 6. С. 944-950.

320. Camilleri P., Murphy J.A., Saunders M.R., Thorpe Ch.J. Molecular modeling studies and the chromatographic behavior of oxiracetam and some closely related molecules // *J. Comput.-Aided Mol. Des.* 1991. Vol. 5. № 4. P. 277-284.

321. Louer B.D., Louer M., Dzyabchenko V.A., Agafonov V., Geolin R. Structure of a Metastable Phase of Piracetam From X-ray Powder Diffraction Using the Atom-Atom Potential Method // *Acta Crystallogr., Sect.B: Struct. Sci.* 1995. Vol. B51. № 2. P. 182-187.

322. Шипов А.Г., Крамарова Е.П., Негребецкий В.В., Погожих С.А., Ахапкина В.И., Бауков Ю.И. Методы синтеза, молекулярная и кристаллическая структура фенотропила // Вестник РГМУ. 2006. № 1(48). С. 56-61.

323. Нилов Д.Б., Кадушкин А.В., Соловьева Н.П., Аснина В.В., Паримбетова Р.Б., Паршин В.А., Граник В.Г. Синтез и фармакологическая активность 2-иминопирролидонов - аналогов лекарственного средства пирацетам // ХФЖ. 1993. Т. 27. № 5. С. 34-38.

324. Нилов Д.Б., Кадушкин А.В., Граник В.Г., Соловьева Н.П., Аснина В.В., Паримбетова Р.Б., Паршин В.А., Машковский М.Д. Синтез и фармакологическое исследование 1-замещенных 2-цианимино-пирролидинов, структурно близких к препарату пирацетам // ХФЖ. 1993. Т. 27. № 1. С. 35-38.

325. Глозман О.М., Воронина Т.А., Орлова Э.К., Мещерякова Л.М., Рахманкулова И.Х., Казанская А.А., Смирнов Л.Д., Росток А., Зигемунд Х. Синтез и фармакологическая активность амидооксимов (2-оксопирролидино) алкановых кислот и их О-ацильных производных // ХФЖ. 1989. Т. 23. № 9. С. 1147-1152.

326. Пат. 5703208. Preparation of heterocyclic peptide aldehydes as enzyme inhibitors and antithrombotic agents / Semple J.E., Ardecky R.J., Nutt R.F., Ripka W.C., Rowley D.C., Lim-Wilby M.S.L., Brunck T.K. (USA), 13.12.94. // C.A. 1998. Vol. 128. 102391g.

327. Пат. 5719296. Preparation of pseudopeptide lactam inhibitors of peptide binding to MHC class II proteins / Acton J.J., Adams A.D., Hermes J.D., Jones A.B., Parsons W.H., Sinclair P.J. (USA), 28.10.96. // C.A. 1998. Vol. 128. 192942q.

328. Кадушкин А.В., Паршин В.А., Аснина В.В., Соловьева Н.П., Граник В.Г. Синтез и ноотропные свойства оксазолидоновых аналогов пирацетама // ХФЖ. 1995. Т. 29. № 9. С. 20-22.

329. Сорокина И.К., Паршин В.А., Аснина В.В., Паримбетова Р.Б., Граник В.Г. Синтез и фармакологическое изучение новых производных пирролидона-2, структурно близких пирацетаму // ХФЖ. 1992. Т. 26. № 1. С. 41-44.

330. Граник В.Г., Головки Т.В., Глушков Р.Г., Машковский М.Д., Рощина Л.Ф., Полежаева А.И., Паримбетова Р.Б., Бобков Ю.Г., Лосев А.С., Иванова И.А. Синтез и фармакологическая активность 1-тиокарбамоил-метил-пирролидин-2-тиона // ХФЖ. 1989. Т. 23. № 10. С. 1186-1193.

331. Кадушкин А.В., Головки Т.В., Граник В.Г., Глушков Р.Г., Паримбетова Р.Б., Паршин В.А., Машковский М.Д. Синтез и фармакологическое изучение новых производных пирацетама и тиааналогов // ХФЖ. 1989. Т. 23. № 10. С. 1193-1196.

332. Кадушкин А.В., Головки Т.В., Граник В.Г., Глушков Р.Г., Паримбетова Р.Б., Паршин В.А., Машковский М.Д. Синтез и фармакологическое исследование новых производных пирролидинтиона-2 и 2-метилена-пирролидина // ХФЖ. 1989. Т. 23. № 11. С. 1301-1304.

333. Сергеев В.Н., Артакин С.А., Бауков Ю.И. К синтезу тиааналога пирацетама и его S-изомера // ЖОХ. 1992. Т. 62. Вып.3. С. 714-715.

334. Мухитдинова Н.А., Курмуков А.Г., Ашурова Ф.З., Аскарлов М.А. Синтез и фармакологическая активность комплекса хлорида лития с пирацетамом // Докл. АН СССР (серия химическая). 1989. Вып. 10. С. 39-40.

335. Сабиров В.Х., Порай-Кошиц М.А., Стручков Ю.Т. Синтез и кристаллическая структура комплекса нитрата цинка с пирацетамом // Коорд. химия. 1993. Т. 19. № 1. С. 81-85.

336. Сабиров В.Х., Порай-Кошиц М.А., Стручков Ю.Т. Синтез и кристаллическая структура динитратодиакви-бис-(пирацетам)-кобальтата (II) // Коорд. химия. 1993. Т. 19. № 2. С. 143-148.

337. Сабиров В.Х., Порай-Кошиц М.А., Стручков Ю.Т. Синтез и кристаллическая структура комплекса хлорида марганца (II) с пирацетамом // Коорд. химия. 1993. Т. 19. № 1. С. 38-42.

338. Rosu T., Patrinoiu G., Oprea O. Complex compoundsof Ni (II) with amides // Rev. Chem. (Bucharest). 1997. Vol. 48. N 8. P. 702-706.

339. Gavrilă-Handrea M., Posu T., Negoiu M. Characterization of vanadium (III) complexes presenting a trigonal-bipyramid geometry // J. Chim. Phys. Phys-Chim. Biol. 1996. Vol. 96. N. 2. P. 245-258.

340. Пат. Канады 566768. Use of 1-benzylaminoalkyl-pyrrolidinones as antidepressants / Lehr E., Bechtel W.-D., Boke-Kuhn K., Schneider C., Walther G., Weber K.H. // РЖХ, 1994 г., 16 О65 П.

341. Пат. США 394102. Use of 1-benzyl-aminoalkyl-pyrrolidinones as antidepressants / Lehr E., Bechtel W.-D., Boke-Kuhn K., Schneider C., Walther G., Weber K.H. // РЖХ, 1991 г., 7 О32 П.

342. Sivakumar K., Fun H., Ray J., Roy B., Nigam G. 1-(p-Chlorophenyl)-5 α -methoxycarbonylmethyl-4 β -(2-thienyl)pyrrolidin-2-one // Acta crystallogr. C. 1995. Vol. 51. № 11. P. 2444 – 2446.

343. Хохрякова Н. П., Семенова З. Н., Коншин М. Е. Синтез и антимикробная активность 5-арил-5-окси-1-(2-пиридил)пирролидин-2-онов. Перм. фармац. ин-т. – Пермь, 1994. – 4 с. ДЭП в ВИНТИ 27.12.94, № 3075 – В 94.

344. Пат. США 10/469560. Peptide deformylase inhibitors / Xiang J., Christensen S., Liaao X., Cummings M. // РЖХ, 2006 г., 8 Н153 П.

345. Пат. США 666120. Diphenyl-1-(aminoalkyl)-2-piperidinone and 2-pyrrolidinone derivatives having anticonvulsant properties / Schmiesing R., Murray R. // РЖХ, 1996 г., 1 О23 П.

346. Пат. США 94/00387. Diphenyl-2-piperidinone and 2-pyrrolidinone derivatives having anti-convulsant and neuroprotective activity / Murray R.J., Schmiesing R.J. // РЖХ, 1997 г., 2 О28 П.

347. Filipec B., Sapa J., Malawska B., Kulig K., Antkiewicz-Michaluk L. Search for new antiarrhythmic and hypotensive compounds: Synthesis, antiarrhythmic, antihypertensive, and α -adrenoceptor blocking activity of novel 1-[(2-hydroxy-3-amino)]propylpyrrolidin-2-one derivatives // Arch. Pharm. 1997. 330. № 7. P. 225 – 231.

348. Глозман О. М., Жмуренко Л. А., Лезина В. П., Чичканов Г. Г., Цорин И. Б., Кирсанова Г. Ю. Бердяев С. Ю. Синтез и сердечно-сосудистые свойства 1-диалкиламиноалкил-4-арилпирроллидонов-2 // ХФЖ. 1996. Т. 30. № 4. С. 11–14.

349. Пат. США 09/149609. Substituted 2-pyrrolidinone activators of PKC / Kozikowski A., Wang S., Qiao L. // РЖХ, 2000 г., 19 О79 П.

350. Legrand A., Rigo B., Henichart J., Norberg B., Camus F., Durant F., Couturier D. Studies on pyrrolidinones. Synthesis and cyclization of N-[α -naphthyl-(3,4,5-trimethoxyphenyl)-methyl]pyroglutamic acid // J. Heterocycl. Chem. 2000. Vol. 37, № 2. P. 215-227.

351. Пат. США 10/197279. 2-Pyrrolidone derivatives as prostanoid agonist / Elworthy T., Roepel M., Smith D. // ПЖХ, 2005 г., 14 О154 П.

352. Пат. США 265163. N-Substituted derivatives of 3R, 4R-ethyl-[(1-methyl-1H-imidazo-5-yl)methyl]-2-pyrrolidone / Albaugh P., White G., Garst M. // ПЖХ, 1998 г., 7 О66П.

353. Пат. США 924999. Carbamate derivatives of 4-amino-3-isoxazolidinones, 3-amino-1-hydroxypyrrolidin-2-ones and 3-amino-1-cyclopropanecarboxylic acid analogs / Flanagan D., Martin L. // ПЖХ, 1995 г., 9 О122 П.

354. Пат. США 658300. 1-Phenoxycarbonyl-2-pyrrolidinone derivatives and nootropic agents / Hamaguchi F., Nagasaka T., Sakurai E. // ПЖХ, 1995 г., 9 О55 П.

355. Пат. США 130957. Useful hemi-hydrate form of a cerebral function enhancing agent / Behme R.J. // ПЖХ, 1997 г., 1 О69 П.

356. Goulliaev A., Senning A. Piracetam and other structurally related nootropics // Brain Res. Rev. 1994. Vol. 19. P. 180-222.

357. Пат. 243336. Treatment of intermittent claudication using hydroxyethyl starch and nootropyl derivatives / Gobert J., Verloes R. (Eur. Pat.), 14.04.86. // C.A. 1988. Vol. 108. 16347c.

358. Пат. 207681. Pyrrolidinone derivatives, their preparation and use as, nootropics / Pinza M., Pfeiffer U., Farina C., Banfi S. (Eur. Pat.), 21.06.85. // C.A. 1987. Vol. 106. 131728y.

359. Smilowski B. Stability of pyrrolidin-2-one derivatives. I. Analytical application of hydroxamic acid obtained from dupracetam // Acta Pol. Pharm. 1989. Vol. 46. N 4. P. 365-371.

360. Пат. 252353. Preparation of 4-benzyloxy-3-pyrrolin-2-on-1-ylacetamide as an intermediate for pharmaceutically active 4-hydroxypyrrolidin-2-on-1-ylacetamide / Meul T. (Eur. Pat.), 26.06.86. // C.A. 1988. Vol. 108. 167294j.

361. Стежко Т.В., Граник В.Г., Глушков Р.Г., Рощина Л.Ф., Полежаева А.И., Машковский М.Д. Синтез и биологическая активность ряда N-замещенных пирролидонов-2 // ХФЖ. 1984. Т.18. № 7. С. 823-827.

362. Стежко Т.В., Граник В.Г., Кадушкин А.В., Глушков Р.Г., Рощина Л.Ф., Полежаева А.И., Машковский М.Д. Синтез и фармакологическое исследование ряда 1-замещенных пирролидонов-2, структурно близких к препарату пирацетаму // ХФЖ. 1984. Т. 18. № 10. С. 1198-1203.

363. Стежко Т.В., Граник В.Г., Глушков Р.Г., Рощина Л.Ф., Полежаева А.И., Машковский М.Д. Синтез и биологическое изучение производных пирацетама и родственных соединений // ХФЖ. 1984. Т.18. № 3. С. 290-297.

364. Пат. 537951. Pyrrolidineacetamides / Gallardo C.A. (Spain), 26.11.84.// C.A. 1986. Vol. 105. 208760s.

365. Пат. 538772. Aniracetam / Garcia B.J. (Spain), prior. 18.12.84. // C.A. 1987. Vol. 106. 32827y.

366. Yasnetsov V.V., Popov V.M., Pal'tzev Yu. P., Levina A.V., Motin V.G. Nootropic agent-induced correction of learning and memory disruptions caused by exposure to microwave radiation // Byull. Eksp. Biol. Med. 1994. Vol. 118. № 12. P. 606-608.

367. Lucchi L., Pascale A., Battaini F., Govoni S., Trabucchi M. Cognition stimulating drugs modulate protein kinase C activity in cerebral cortex and hippocampus of adult rats // Life Sci. 1993. Vol. 53. № 24. P. 1821-1832.

368. Galeotti N., Ghelardini C., Bartolini A. Piracetam and aniracetam antagonism of active druginduced antinociception // Pharmacol. Biochem. Bechav. 1996. Vol. 53. № 4. P. 26-28.

369. Пат. 299495. Piracetam - related 1-pyrrolidineacetamide derivatives, processes for their preparation, and their pharmaceutical compositions for their preparation, and their pharmaceutical compositions for therapy of cerebral disfunction / Kurono M., Suzuki T., Hirooka K., Matsumoto Y., Ozawa H., Sawai K. (Eur. Pat.), 17.07.87. // C.A. 1989. Vol. 111. 7217v.

370. Пат. 408524. Preparation of 2-pyrrolidone derivatives as enhancers for learning and memory / Giannessi F., Ghirardi O., Misiti D., Tinti M.O., Scolastico C. (Eur. Pat.), 12.07.89. // C.A. 1991. Vol. 115. 92061q.

371. Пат. 308337. Preparation of (5-oxopyrrolidin-1-yl)acetylglycyl aminopyridine derivatives as cognitive performance enhancers / Niromiya K., Saito K., Morita S., Tobe A., Nitta I. (Eur. Pat.), 17.09.87. // С.А. 1989. Vol. 111. 115751y.

372. Пат. РФ № 2440981. Фенилгидразид (4-фенил-2-пирролидон-1-ил)уксусной кислоты, обладающий ноотропной, антидепрессивной и анксиолитической активностью / Берестовицкая В.М., Васильева О.С., Петров В.И., Тюренок И.Н., Багметова В.В., Остроглядов Е.С., 12.11.2010.

373. Пат. США 377236. Pyrrolidinone derivatives / Juzuka H., Oguchi T., Aoki Y., Ohto N., Horikomi K., Miwa T., Kamioka T., Kawashima S., Mitsui T. // РЖХ, 1998 г., 24 О108 П.

374. Пат. США 233487. 2-Pyrrolidone-5-carboxylic acid compounds useful for the treatment of mental disorders / Ikeguchi S., Kinoshita Y., Kaneto H., Ajisawa Y. // РЖХ, 1991 г., 20 О34 П.

375. Крамарова Е. П., Анисимова Н. А., Жарковская Т. А., Шипов А. Г., Голощанов Н. М., Бауков Ю. И. Физиологическая активность кремний-содержащих производных 2-пирролидона // Кислород-содержащие гетероциклы: Всес. Совещ.: Тез. докл. / Краснодар. политехн. ин-т и др. – Краснодар, 1990. С. 17.

376. Rigo B., Kolokouris A., Kolokouris N. Studies on pyrrolidinones. Synthesis of some N-fatty acylpyroglutamic acids // J. Heterocycl. Chem. 1995. 32. № 5. P. 1489 – 1492.

377. Пат. России 97109627/11. Сульфосалицилат α -пирролидона, проявляющий антигипоксическую активность / Новиков В.В., Пичугин В.В., Сернов Л.Н., Плешаков М.Г., Снегоцкий В.И. // РЖХ, 2000 г., 7 О62 П.

378. Bhatt P., Srivastava S., Mehta P. Synthesis of N-[2-(substituted phenoxy)alkanoyl]-2-pyrrolidinone as antimicrobial agent // Indian J. Chem. B. 1998. 37. № 5. P. 514 – 516.

379. Young R., Billot X., Han Y., Slipetz D., Chauret N., Belley M., Metters K., Mathieu M., Greig G., Denis D., Girard M. Discovery and synthesis of a potent, selective and orally bioavailable EP4 receptor agonist // Heterocycles. 2004. Vol. 64. P. 437 – 446.

380. Malawska B., Filipek B., Stadnicka K., Ciechanowicz-Rutkowska M. The structure – activity relationship of a new anti – arrhythmic agent 1-[2-acetoxy-3-(4-phenyl-1-piperazinyl)propyl]pyrrolidin-2-one // Arch. Pharm. 1995. 328. № 6. P. 541 – 546.
381. Пат. США 211950. 1-Phenylpyrrolidone derivatives having optical activity, intermediate for the preparation there of and processes for their preparation / Jano S., Ohno T., Ogawa K., Shirasaka T. // РЖХ, 1998г., 7 О38 П.
382. Пат. Японии 63-204242. Препарат против храпа / Накамура М., Сюдо К. // РЖХ, 1991 г., 10 О261 П.
383. Пат. Японии 63-200998. Препарат, улучшающий чрескожную проницаемость и всасывание лекарственных веществ / Мацуяма К., Итикава М., Гото С., Яцamoto Д. // РЖХ, 1991 г., 18 О51 П.
384. Пат. США 675367. Controlled release N-substituted pyrrolidone esters and process for the use thereof / Narayanan K. S., Taylor P. D. // РЖХ, 1994 г., 15 О34 П.
385. Пат. Японии 63-318485. Производные пирролидинона, способ получения и гербицидные препараты на их основе / Араи С., Фудзивара Д., Нисида М., Ватанабэ С. // РЖХ, 1991 г., 18 О430 П.
386. Пат. США 992315. N-Benzyl-4-alkylpyrrolidinone herbicides / Woolord F. X. // РЖХ, 1995 г., 21 О330П.
387. Пат. США 290139. 1-Phenyl-3-carboxyamidopyrrolidones and their use as herbicides / Woolard F. // РЖХ, 1991 г., 3 О429 П.
388. Xie M., Velde D.V., Morton M., Borrichardt R.T., Schowen R.L. pH-Induced Change in the Rate-Determining step for the Asp/Asn-Derived Cyclic-Imide Intermediate in Protein Degradation // J. Am. Chem. Soc. 1996. Vol. 118. № 37. P. 8955-8956.
389. Островская Р.У., Молодавкин Г.М., Трофимов С.С., Попова Р.Я., Гудашева Т.А., Сколдинов А.П. Нейрофармакологические свойства производных пирасетама // Бюлл. Эксперим. Биол. и мед. 1982. Т. 94. № 12. С. 62-65.

390. Ратников В.И., Островская Р.У., Важенина З.П., Сколдинов А.П. Влияние производных пирарцетама на антителиообразование // Бюлл. Эксперим. Биол. и мед. 1985. Т. 100. № 11. С. 578-581.

391. Malawska B., Gorczyca M., Filipek B., Krupinska J. Synthesis and pharmacological properties of new 2-oxo-1-pyrrolidineacetylguanidines // Acta Pharm. Jugosl. 1989. Vol. 39. № 3. P. 201-208.

392. Пат. 338435. Preparation of N-substituted 3,4-dihydroxypyrrolidin-2-ones as psychotropic agents / Kretzschmer G., Hock F. (Eur. Pat.), 21.04.88. // C.A. 1990. Vol. 112. 198119t.

393. Пат. 61254587. Preparation of 7a-(2-oxopyrrolidinoacetamidoalkyl)-pyrrolizidine derivatives for the treatment of brain dysfunction / Kuroно M., Hayashi M., Suzuki T., Miura K., Matsumoto K., Miyano S. (Japan), 07.05.85. // C.A. 1987. Vol. 106. 169057s.

394. Пат. 6222785. Preparation 2-pyrrolidinone derivatives as preventive and therapeutic agents for brain disorders / Kuroно M., Hayashi M., Suzuki T., Miura K., Kumagai Y, Matsumoto K., Miyano S., Sumoto K. (Japan), 23.07.85. // C.A. 1987. Vol. 107. 77618t.

395. Пат. 76110031. Fungicides / Misato T., Ko K., Honma I., Konno K., Taniyama E. (Japan), 19.03.75. // C.A. 1977. Vol. 86. 66840f.

396. Пат. 4301112. N-substituted L-fluoralkyl lactams / Negele M., Lui N., Baasner B., Haenssler G. (Germany), 18.01.93. // C.A. 1994. Vol. 121. 133959h.

397. Пат. 4333266. Preparation of 1-acylalkyl-5-fluoroalkylpyrrolidin-2-ones and related compounds as cognitive performance enhancers / Lui N., Negele M., Baasner B., de Jonge M., Schuurman T. (Germany), 19.09.94. // C.A. 1996. Vol. 124. 343105q.

398. Солдатенков А. Т., Колядина Н. М., Шендрик И. В. Основы органической химии лекарственных веществ. М.: Мир; БИНОМ. Лаборатория знаний, 2007. С. 96.

399. Kea – Yong K., Dong – Sun M. Wound covering material from chitosan-N-vinylpyrrolidone copolymer // IUPAC 32nd Int. Symp. Macromol., Kyoto, 1-6 Aug., 1988: Prepr. – Kyoto, 1988. P. 60. РЖХ, 1990 г., 15 Т545.

400. Пат. России 5054916/05. Сополимер 2-метил-5-винилпиридина и N-винилпирролидона, обладающий противоопухолевой активностью / Кедик С. А., Свергун В. И., Ярцев Е. И., Соколова А. С., Калистратов С. Г., Спиридонов А. В., Калистратова В. С., Калистратова Г. В. // РЖХ, 1995 г., 4С 321П.

401. Пат. России 93027497/04. Сополимер 2-метил-5-винилпиридина и N-винилпирролидона, обладающий противолучевой активностью / Кедик С. А., Свергун В. И., Федоров Е. К. // РЖХ, 1997 г., 20С 428П.

402. Аненников В. В., Круглова В. А., Казимировская В. Б., Лещук С. И., Москвитина Л. Т., Бойко Н. М., Ананьев В. А. Физиологическая активность сополимеров 5-изопропенилтетразола с 1-винилпирролидоном // ХФЖ. – 1995. Т. 29. № 1. С. 38-40.

403. Соловский М. В., Заикина Н. А., Панарин Е. Ф., Денисов В. М., Паутов В. Д., Иванова О. Г. Биологическая активность полимерных производных ундециленовой кислоты // ХФЖ. 1997. Т. 31. № 7. С. 37-40.

404. Пат. России 93058157/04. Водорастворимые сополимеры N-винил-2-пирролидона с производными кротоновой кислоты, обладающие глюкокортикоидной активностью и способ их получения / Панарин Е. Ф., Тимофеевский С. Л., Байков В. Е., Виноградов О. Л., Неженцев М. В. // РЖХ, 1999. 1 О64П.

405. Пат. России 94042747/14. Оральные адаптогены с антигипоксической, противошоковой и анальгетической активностью / Гмирро В. Е., Сердюк С. Е., Копейкин В. В., Панарин Е. Ф., Торкупов П. А. // РЖХ, 1999 г., 7 О412П.

406. Сливкин А. И., Лапенко В. Л., Болгов А. А., Атаманова С. А. Водорастворимые полимерные формы ацетилсалициловой кислоты // Вестн. Воронеж. гос. ун-та. [сер.] Химия. Биол. Фармация. 2006, № 1. С. 216 – 221, 247. РЖХим, 2007. № 6. С. 122.

Научное издание

Валентина Михайловна Берестовицкая

Ольга Сергеевна Васильева

Евгений Сергеевич Остроглядов

2-ПИРРОЛИДОН И ЕГО ПРОИЗВОДНЫЕ

Монография

Оригинал-макет предоставлен авторами

ЦНИТ «Астерион»

Заказ № 220. Подписано в печать 30.11.2013 г. Бумага офсетная.

Формат 60×84¹/₁₆. Объем 12,0 п. л. Тираж 500 экз. (1-й завод 1–100)

Санкт-Петербург, 191015, а/я 83, тел. /факс (812) 685-73-00, 663-53-92

E-mail: asterion@asterion.ru